

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xiapex 0,9 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,9 mg collagenase *clostridium histolyticum*\*.

\*Een formulering van twee collagenase-enzymen die tot co-expressie worden gebracht in een op fenotype geselecteerde stam van de *Clostridium histolyticum* bacterie en deze collagenase enzymen worden geogst door anaerobe fermentatie.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium per gewricht geïnjecteerd bij de behandeling van contractuur van Dupuytren:

Metacarpofalangeale (MP) gewrichten: 0,9 mg.

Proximale interfalangeale (PIP) gewrichten: 0,7 mg.

Natrium per plaque geïnjecteerd bij de behandeling van de ziekte van Peyronie: 0,9 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is een wit, gevriesdroogd poeder.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xiapex is geïndiceerd voor:

- De behandeling van contractuur van Dupuytren bij volwassenen met een palpabele streng.
- De behandeling van volwassen mannen met de ziekte van Peyronie met een palpabele plaque en kromstand van ten minste 30 graden bij het begin van de therapie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Contractuur van Dupuytren

Xiapex moet worden toegediend door een arts die voldoende getraind is in de correcte toediening van het geneesmiddel en die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van de ziekte van Dupuytren.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 0,58 mg Xiapex per injectie in een palpabele streng bij de ziekte van Dupuytren. Het benodigde volume van het oplosmiddel en het volume van gereconstitueerd Xiapex dat moet worden toegediend in de streng van Dupuytren verschilt, afhankelijk van het type gewricht dat wordt behandeld (voor de instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6, Tabel 14).

- Voor strengen die MP-gewrichten hebben aangetast, wordt elke dosis toegediend in een injectievolume van 0,25 ml.
- Voor strengen die PIP-gewrichten hebben aangetast, wordt elke dosis toegediend in een injectievolume van 0,20 ml.

In maximaal twee strengen of twee aangetaste gewrichten in dezelfde hand kunnen tijdens een behandelbezoek injecties worden toegediend overeenkomstig de injectieprocedure. Tijdens een behandelbezoek kan een injectie worden toegediend in twee palpabele strengen die twee gewrichten hebben aangetast, of kan in één palpabele streng die twee gewrichten heeft aangetast in dezelfde vinger een injectie op twee plaatsen worden toegediend. Elke injectie bevat een dosis van 0,58 mg. Als de ziekte heeft geleid tot meervoudige contracturen, kunnen bijkomende strengen worden behandeld tijdens andere behandelbezoeken met een tussenperiode van ongeveer 4 weken.

Ongeveer 24-72 uur na de injectie kan, voor zover nodig, geprobeerd worden de vinger te strekken (vingerstrekprocedure) om disruptie van de streng te vergemakkelijken. Als er geen bevredigende respons wordt bereikt, kunnen de injectie en de vingerstrekprocedures na ongeveer 4 weken worden herhaald. Met tussenpozen van ongeveer 4 weken kan tot 3 keer per streng een injectie worden toegediend en een vingerstrekprocedure worden verricht.

Ervaring met Xiapex in klinisch onderzoek is momenteel beperkt tot maximaal 3 injecties per streng en tot maximaal 8 injecties in totaal.

### Ziekte van Peyronie

Xiapex moet door een arts worden toegediend die de noodzakelijke opleiding in de juiste toediening van het geneesmiddel heeft gehad, en ervaren is in de diagnostiek en behandeling van urologische ziekten bij mannen. Patiënten die een penis hebben met een kromming van  $> 90^\circ$  werden niet in de klinische studies opgenomen. Behandeling bij deze groep kan bijgevolg niet worden aanbevolen.

### Dosering

De aanbevolen dosis van Xiapex is 0,58 mg per injectie, toegediend in een plaque van Peyronie. Het volume van gereconstitueerde Xiapex dat in de plaque moet worden toegediend, is 0,25 ml (voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6, Tabel 14). Indien meer dan één plaque aanwezig is, mag alleen de plaque die de kromstand veroorzaakt, worden geïnjecteerd.

Een behandelingskuur bestaat uit maximaal 4 behandelingscycli. Elke behandelingscyclus bestaat uit twee injecties met Xiapex en één modelleringsprocedure van de penis. De tweede injectie met Xiapex wordt 1 tot 3 dagen na de eerste injectie toegediend. Een modelleringsprocedure van de penis vindt 1 tot 3 dagen na de tweede injectie van elke behandelingscyclus plaats. De periode tussen behandelingscycli bedraagt ongeveer zes weken.

### Speciale populatie

#### *Ouderen*

Omdat er geen kwantificeerbare systemische blootstelling aan Xiapex optreedt bij patiënten met een contractuur van Dupuytren, en minimale en kortstondige systemische blootstelling van Xiapex bij patiënten met de ziekte van Peyronie, is geen aanpassing van de dosering nodig. Er zijn geen algehele verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere patiënten.

#### *Verminderde leverfunctie*

Omdat er geen kwantificeerbare systemische blootstelling optreedt van Xiapex bij patiënten met een contractuur van Dupuytren, en minimale en kortstondige systemische blootstelling van Xiapex bij patiënten met de ziekte van Peyronie, is geen aanpassing van de dosering nodig.

#### *Verminderde nierfunctie*

Omdat er geen kwantificeerbare systemische blootstelling optreedt van Xiapex bij patiënten met een contractuur van Dupuytren, en minimale en kortstondige systemische blootstelling van Xiapex bij patiënten met de ziekte van Peyronie, is geen aanpassing van de dosering nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Xiapex bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar voor de behandeling van contractuur van Dupuytren.

De ziekte van Peyronie komt alleen voor bij volwassen mannelijke patiënten en bijgevolg is er geen relevante toepassing van Xiapex bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar voor de behandeling van de ziekte van Peyronie.

### Wijze van toediening

Intralaesionaal gebruik.

Xiapex moet vóór intralaesionale injectie met het meegeleverde oplosmiddel en tot het juiste volume worden gereconstitueerd (zie rubriek 6.6).

Een injectiespuit voor eenmalig gebruik met een schaalverdeling van 0,01 ml en een permanent aangebrachte naald met een diameter van 27 gauge en een lengte van 12 of 13 mm (niet meegeleverd) moet worden gebruikt om het volume van gereconstitueerde oplossing op te trekken. Een kleine hoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing blijft in de injectieflacon achter.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### Contractuur van Dupuytren

#### *Injectieprocedure*

De toediening van een lokaal anestheticum vóór injectie van Xiapex in een streng van Dupuytren wordt niet aanbevolen, omdat dit invloed kan hebben op de juiste plaatsing van de injectie.

Het gewricht dat moet worden behandeld (metacarpofalangeaal [MP] of proximaal interfalangeaal [PIP]) moet worden bevestigd en het volume van het oplosmiddel dat nodig is voor reconstitutie wordt bepaald door het type gewricht (bij een PIP-gewricht is een kleiner volume voor injectie nodig). De injectieprocedure wordt uitgelegd in de bijsluiters en het trainingsmateriaal voor artsen, en moet worden gevolgd.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden:

- Om ongeveer 24-72 uur na de injectie bij hun arts langs te gaan voor een onderzoek van de behandelde hand en een vingerstrekprocedure, om de streng te breken.
- Om de vingers van de geïnjecteerde hand niet te buigen of te strekken voordat de vingerstrekprocedure is voltooid, om extravasatie van Xiapex uit de streng te beperken.
- Om op geen enkel moment te proberen de geïnjecteerde streng te verstoren door deze zelf te manipuleren.
- Om de geïnjecteerde hand tot de dag na de vingerstrekprocedure zoveel mogelijk omhoog te houden.

#### *Vingerstrekprocedure*

Tijdens het controlebezoek ongeveer 24-72 uur na de injectie dient vastgesteld te worden of de contractuur is verdwenen. Als een contractuur van de streng nog steeds aanwezig is, zal een passieve vingerstrekprocedure uitgevoerd worden om te proberen de streng te breken. Indien nodig kan tijdens de vingerstrekprocedure een plaatselijke verdoving worden gebruikt.

Terwijl de pols van de patiënt in de gebogen stand staat, moet een matige rekkracht worden uitgeoefend op de geïnjecteerde streng door de vinger ongeveer 10 à 20 seconden te strekken. Bij strengen die het PIP-gewricht aantasten, moet de vingerstrekprocedure worden uitgevoerd wanneer het MP-gewricht in de gebogen stand staat. Als de eerste vingerstrekprocedure geen disruptie van de streng tot gevolg heeft, kan een tweede of derde poging worden gedaan met tussenpozen van 5 à 10 minuten. Het wordt afgeraden om meer dan 3 pogingen per aangetast gewricht te doen voor een disruptie van een streng.

Als de streng na 3 strekpogingen nog niet is onderbroken, kan een controlebezoek worden gepland dat ongeveer 4 weken na de injectie plaatsvindt. Als de contractuur van de streng ook tijdens dat volgende bezoek nog steeds aanwezig is, kunnen een aanvullende injectie en vingerstrekprocedure worden verricht.

Nadat de vingerstrekprocedure(s) is/zijn verricht en bij de patiënt een spalk is aangelegd (met het behandelde gewricht in maximaal gestrekte stand), dient de patiënt de volgende instructies te krijgen:

- Met de geïnjecteerde hand geen inspannende activiteiten doen tot de patiënt dat wordt geadviseerd.
- De spalk 's nachts tot 4 maanden dragen.
- Gedurende enkele maanden enkele keren per dag een reeks vingerbuig- en strekoefeningen uitvoeren.

### Ziekte van Peyronie

#### *Injectieprocedure*

Indien gewenst, kan vóór de injectie met Xiapex regionale anesthesie (penisblokkering) of een topisch anestheticum worden toegediend. In de cruciale klinische studies kreeg ongeveer 30% van de patiënten vóór de injectie een penisblokkering.

De locatie van het beoogde te behandelen gebied in de plaque van Peyronie wordt bepaald op het punt van maximale concaviteit (of focuspunt) bij erectiele stand van de penis en wordt gemarkeerd met een chirurgische markeerstift. Xiapex moet in de beoogde plaque worden geïnjecteerd wanneer de penis slap is. De injectieprocedure wordt uitgelegd in de bijsluiters en het trainingsmateriaal voor artsen, en moet worden gevolgd.

#### *Modelleringsprocedure van de penis*

Modelleren van de penis helpt de kromstand te verlichten en de penisschacht recht te maken. Bij het controlebezoek 1 tot 3 dagen na de tweede injectie van elke behandelingscyclus dient de getrainde arts een modelleringsprocedure van de penis uit te voeren op de slappe penis om de behandelde plaque, die werd verstoord door Xiapex, te strekken en uit te rekken. Indien nodig kan lokale anesthesie worden toegediend voordat de modellering plaatsvindt. Terwijl de arts handschoenen draagt, dient deze de plaque of het verharde deel van de slappe penis ongeveer 1 cm proximaal en distaal van de injectieplaats vast te nemen. Er mag geen rechtstreekse druk op de injectieplaats worden uitgeoefend. De beoogde plaque wordt met beide handen gebruikt als steunpunt, zodat gelijkmatige druk kan worden uitgeoefend om de plaque uit te rekken en te strekken. De bedoeling is om geleidelijk buiging in tegengestelde richting van de kromming van de penis van de patiënt tot stand te brengen, waarbij de strekking plaatsvindt totdat matige weerstand wordt ondervonden.

De druk op de penis moet 30 seconden worden aangehouden, waarna wordt losgelaten voor een rustperiode van 30 seconden voordat de modelleringstechniek van de penis wordt herhaald. In totaal vinden er 3 pogingen van elk 30 seconden voor modellering plaats.

Naast de poliklinische modelleringsprocedure van de penis moeten patiënten instructies krijgen over de aangewezen techniek om thuis dagelijks zelf modelleringsactiviteiten van de penis uit te voeren gedurende de 6 weken durende periode nadat bij elke behandelingscyclus modellering van de plaque van de penis door de arts heeft plaatsgevonden, in overeenstemming met de gedetailleerde instructies die in de bijsluiters worden gegeven.

Indien de kromstand na de eerste, tweede of derde behandelingscyclus minder dan 15 graden is, of indien de arts beslist dat verdere behandeling klinisch niet aangewezen is, mogen de volgende behandelingscycli niet worden toegediend.

De veiligheid van meer dan één behandelingskuur met Xiapex voor de ziekte van Peyronie is niet bekend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Behandeling van plaques van Peyronie waarbij de urethra van de penis betrokken is, vanwege het mogelijke risico voor deze structuur.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Allergische reacties

Na injectie van Xiapex kan een hevige allergische reactie optreden en patiënten moeten gedurende 30 minuten worden geobserveerd voordat ze de kliniek verlaten om te controleren op eventuele klachten of symptomen van een ernstige allergische reactie, bijvoorbeeld uitgebreide roodheid of uitslag, zwelling, benauwd gevoel in de keel of ademhalingsproblemen. Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk een arts te raadplegen als zij een van deze klachten of symptomen hebben. Medicatie voor spoedeisende gevallen voor behandeling van mogelijke allergische reacties moet beschikbaar zijn.

Een anafylactische reactie is gemeld in een klinische postmarketingstudie bij een patiënt die eerder was blootgesteld aan Xiapex voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren, waaruit blijkt dat ernstige reacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden na injecties met Xiapex. Sommige patiënten met een contractuur van Dupuytren ontwikkelden IgE-antilichamen tegen het geneesmiddel in grotere percentages en hogere titers bij opeenvolgende injecties van Xiapex.

In het dubbelblinde deel van de drie fase 3-, placebogecontroleerde klinische studies bij contractuur van Dupuytren, had 17% van de patiënten die met Xiapex werden behandeld lichte reacties (te weten pruritus) na maximaal 3 injecties. De incidentie van pruritus als gevolg van Xiapex nam toe na meer injecties met Xiapex bij patiënten met een contractuur van Dupuytren.

In het dubbelblinde deel van de twee placebogecontroleerde, klinische fase 3-studies bij de ziekte van Peyronie had een hoger percentage met Xiapex behandelde patiënten (4%) vergeleken met placebo behandelde patiënten (1%) gelokaliseerde pruritus na maximaal 4 behandelingscycli (met maximaal 8 injecties van Xiapex). De incidentie van pruritus als gevolg van Xiapex was vergelijkbaar na elke injectie, ongeacht het aantal toegediende injecties.

##### Peesruptuur of ander ernstig letsel aan de behandelde vinger/hand bij de behandeling van contractuur van Dupuytren

Xiapex mag uitsluitend worden geïnjecteerd in een bindweefselstreng die het gevolg is van de ziekte van Dupuytren. Omdat Xiapex collageen oplost, moet voorzichtigheid worden betracht om te vermijden dat in pezen, zenuwen, bloedvaten of andere collageen bevattende structuren van de hand wordt geïnjecteerd. Injectie van Xiapex in collageen bevattende structuren kan schade aan die structuren tot gevolg hebben en mogelijk permanent letsel, zoals een peesruptuur of schade aan ligamenten. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xiapex wordt geïnjecteerd in strengen met contractuur van de PIP-gewrichten, aangezien klinisch onderzoek duidt op een verhoogd risico op peesruptuur en ligamentletsel als gevolg van behandeling van PIP-contracturen met Xiapex. Dit is vooral belangrijk voor strengen die zich in het PIP-gewricht van de vijfde vinger bevinden. Wanneer wordt geïnjecteerd in een streng die een PIP-gewricht van de vijfde vinger heeft aangetast, mag de naald niet dieper worden ingebracht dan 2 tot 3 mm en niet verder dan 4 mm distaal van de plooi tussen handpalm en vinger. Patiënten dienen de instructie te krijgen dat ze de behandelingsinstructies moeten naleven (zie rubriek 4.2) en dat ze onmiddellijk contact met de arts moeten opnemen als ze de vinger niet goed kunnen buigen nadat de zwelling is verminderd (symptomen van peesruptuur).

De meeste patiënten met een pees-/ligamentruptuur of pees-/ligamentletsel hebben daarna een geslaagd chirurgisch herstel doorgemaakt. Een vroege diagnose en onmiddellijke evaluatie en behandeling zijn belangrijk, omdat peesruptuur/ligamentletsel een nadelig effect kunnen hebben op de algemene handfunctie.

Patiënten met een contractuur van Dupuytren die is verkleefd met de huid kunnen een verhoogd risico op huidbeschadiging hebben als gevolg van het farmacologisch effect van Xiapex en de vingerstrekprocedure op de huid boven de te behandelen streng.

Postmarketing zijn gevallen van huidlaceratie gemeld waarbij een huidtransplantatie noodzakelijk was na vingerstrekprocedures. Klachten of symptomen die kunnen duiden op ernstig letsel van de behandelde vinger/hand na injectie of manipulatie moeten onmiddellijk worden geëvalueerd, omdat

een chirurgische ingreep noodzakelijk kan zijn. In een gecontroleerd postmarketingonderzoek is een hoger percentage voor huidlaceratie voorgekomen na twee gelijktijdige injecties in dezelfde hand (zie ook rubriek 4.8).

Er zijn gevallen van een necrotische vinger gemeld, die in sommige gevallen tot amputatie van delen van de vinger hebben geleid. Een reeds bestaande verminderde perifere circulatie, bijvoorbeeld het syndroom van Raynaud, en het gebruik van epinefrine in combinatie met lokale anesthetica bij deze patiënten kunnen hieraan bijdragen (zie ook rubriek 4.8).

Gevalen van falanxfracturen van de vinger zijn gemeld na vingermanipulatieprocedures. Voorzichtigheid is geboden wanneer er vingerstrekprocedures worden verricht bij patiënten met kwetsbare botten, die gevoeliger kunnen zijn voor falanxfracturen (bijvoorbeeld patiënten met osteopenie/osteoporose). Diagnostische beeldvorming wordt aanbevolen na vingermanipulatieprocedures als er vingermisvorming, pijn of toegenomen zwelling ontstaan (zie ook rubriek 4.8).

#### Ruptuur van het corpus (fractuur van de penis) of een ander ernstig letsel van de penis bij de behandeling van de ziekte van Peyronie

Injectie van Xiapex in structuren die collageen bevatten, zoals de corpora cavernosa van de penis, kunnen leiden tot beschadiging van die structuren en mogelijk letsel, zoals ruptuur van het corpus (fractuur van de penis). Daarom mag Xiapex uitsluitend in de plaque van Peyronie worden geïnjecteerd en is voorzichtigheid geboden om te vermijden dat er wordt geïnjecteerd in de urethra, zenuwen, bloedvaten, corpora cavernosa of andere structuren van de penis die collageen bevatten.

Ruptuur van het corpus is gemeld als een ernstige bijwerking na injectie van Xiapex bij 5 van de 1.044 patiënten (0,5%) in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde, klinische studies bij de ziekte van Peyronie. Bij andere met Xiapex behandelde patiënten (9 van de 1.044; 0,9%) werd een combinatie van echymosen of hematoom van de penis, plotselinge detumescentie van de penis en/of een 'knappend' geluid of gevoel van de penis gemeld en in deze gevallen kan een diagnose van ruptuur van het corpus niet worden uitgesloten.

Ernstig hematoom van de penis is ook gemeld als bijwerking bij 39 van de 1.044 patiënten (3,7%) in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies bij de ziekte van Peyronie.

Artsen dienen patiënten te adviseren om na de tweede injectie van een behandelingscyclus nog ten minste 4 weken te wachten alvorens zij de seksuele activiteit hervatten en ervoor te zorgen dat eventuele pijn en zwelling zijn verdwenen, en om voorzichtigheid te betrachten wanneer de seksuele activiteit wordt hervat.

Klachten of symptomen die kunnen duiden op een ernstig letsel van de penis moeten onmiddellijk worden geëvalueerd om te controleren op ruptuur van het corpus of ernstig hematoom van de penis, die een chirurgische interventie kunnen vereisen.

#### Gebruik bij patiënten met stollingsstoornissen

Xiapex moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met stollingsstoornissen of bij hen die antistollingsmiddelen gebruiken. Bij de drie dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3-onderzoeken bij contractuur van Dupuytren, maakte 73% van de met Xiapex behandelde patiënten melding van een echymose of een contusie en 38% van een bloeding op de injectieplaats. In de twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3-studies bij de ziekte van Peyronie ontwikkelde 65,5% van de met Xiapex behandelde patiënten hematoom van de penis en 14,5% ontwikkelde echymose van de penis. De werkzaamheid en veiligheid van Xiapex is niet bekend bij patiënten die voorafgaand aan toediening van Xiapex andere antistollingsmiddelen krijgen dan maximaal 150 mg acetylsalicylzuur per dag. Het gebruik van Xiapex wordt afgeraden bij patiënten die binnen 7 dagen voorafgaand aan de toediening van een injectie met Xiapex antistollingsmiddelen hebben gekregen (met uitzondering van maximaal 150 mg acetylsalicylzuur per dag).

### Immunogeniteit

Zoals bij het gebruik van elk geneesmiddel met niet-menselijk eiwit kunnen patiënten als reactie op het therapeutische eiwit antilichamen aanmaken. Tijdens klinische onderzoeken zijn bloedmonsters van patiënten met een contractuur van Dupuytren en de ziekte van Peyronie op meerdere tijdstippen onderzocht op antilichamen gericht tegen de eiwitbestanddelen van het geneesmiddel (AUX-I en AUX-II).

In de klinische onderzoeken bij contractuur van Dupuytren had 92% van de patiënten antilichamen gevormd tegen AUX-I en 86% van de patiënten tegen AUX-II, dertig dagen na de eerste injectie. Vijf jaar na de eerste injectie met Xiapex waren 92,8% en 93,4% van de proefpersonen seropositief voor respectievelijk anti-AUX-I en anti-AUX-II.

60 dagen na twee gelijktijdige injecties hadden bijna alle patiënten positieve titers voor antilichamen tegen AUX-I (97,9%) en voor antilichamen tegen AUX-II (97,5%).

In de klinische studies bij de ziekte van Peyronie had 6 weken na de eerste behandelingscyclus van Xiapex ongeveer 75% van de patiënten antilichamen tegen AUX-I en ongeveer 55% van de patiënten had antilichamen tegen AUX-II. Zes weken na de achtste injectie (vierde behandelingscyclus) met Xiapex ontwikkelde > 99% van de met Xiapex behandelde patiënten hoge antilichaamtiters tegen zowel AUX-I als AUX-II. Neutraliserende antilichamen werden in week 12 van de behandeling getest met een subgroep van 70 monsters die geselecteerd waren als representatief voor responsen van bindende antilichamen met hoge en lage titers. Voor elke patiënt van wie in week 12 een monster werd geselecteerd, werden de overeenkomende monsters van week 6, 18, 24 en 52 getest indien ze ook positief waren voor antilichaambinding. Neutraliserende antilichamen tegen AUX-I of AUX-II werden gedetecteerd bij respectievelijk 60% en 51,8% van de geteste patiënten. Vijf jaar na de eerste injectie met Xiapex was de meerderheid van de proefpersonen (> 90%) seropositief voor antilichamen tegen AUX-I en voor antilichamen tegen AUX-II. Bovendien bleef seropositiviteit voor neutraliserende antilichamen tegen AUX-I en voor antilichamen tegen AUX-II gehandhaafd.

Bij patiënten die voor deze twee indicaties werden behandeld, werd er geen aanwijsbare correlatie waargenomen tussen de frequentie van antilichamen, antilichaamtiters of neutraliserende status en de klinische respons of bijwerkingen.

Aangezien de enzymen in Xiapex enige sequentiehomologie hebben met humane matrix metalloproteïnasen (MMP's), zouden antilichamen gericht tegen het geneesmiddel in theorie kunnen interfereren met humane MMP's. Er zijn geen veiligheidsproblemen gerelateerd aan de remming van endogene MMP's waargenomen, in het bijzonder geen bijwerkingen die wijzen op het ontstaan of verergeren van auto-immuunziekten of het ontstaan van een musculoskeletaal syndroom (MSS). Hoewel er op basis van de huidige veiligheidsgegevens geen klinische aanwijzingen zijn dat een musculoskeletaal syndroom het gevolg kan zijn van toediening van Xiapex, kan de mogelijkheid hiervan niet worden uitgesloten. Als dit syndroom zou ontstaan dan zou dit geleidelijk gebeuren, waarbij een of meer van de volgende tekenen en symptomen kenmerkend zijn: artralgie, myalgie, gewrichtsstijfheid, stijfheid van de schouders, oedeem in de hand, palmaire fibrose en verdikking of vorming van nodules in de pezen.

### Chirurgie na behandeling

Het effect van behandeling met Xiapex op eventueel daaropvolgende chirurgie is niet bekend.

### Speciale aandoeningen/ziekten van de penis die niet zijn onderzocht in klinische studies

Behandeling met Xiapex bij patiënten met een verkalkte plaque die invloed zou kunnen hebben op de injectietechniek, met chordae in aan- of afwezigheid van hypospadie, met trombose van de dorsale slagader en/of ader van de penis, met infiltratie van een goed- of kwaadaardige massa die leidt tot kromming van de penis, met infiltratie van een infectieus agens, zoals bij *lymphogranuloma venereum*, met ventrale kromming van gelijk welke oorzaak en met geïsoleerde zandlopervormige misvorming van de penis is niet onderzocht. Behandeling bij deze patiënten moet worden vermeden.



### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen formeel geneesmiddelinteractieonderzoek met Xiapex uitgevoerd. Er treedt geen kwantificeerbare systemische blootstelling op na eenmalige injectie met Xiapex bij patiënten met een contractuur van Dupuytren, en slechts minimale en kortstondige systemische blootstelling van Xiapex bij patiënten met de ziekte van Peyronie.

Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de incidentie van bijwerkingen na behandeling met Xiapex op basis van de ernst van de erectiele disfunctie bij aanvang of gelijktijdig gebruik van een fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmer.

Hoewel er geen klinische aanwijzingen zijn voor een interactie tussen tetracycline en antracycline/antrachinolon antibiotica en afgeleide producten van antrachinon en Xiapex, blijken zulke afgeleide producten wel matrix metalloproteïnase-gemedieerde collageendegradatie te remmen op farmacologisch relevante concentraties *in vitro*. Het gebruik van Xiapex wordt daarom afgeraden bij patiënten die binnen 14 dagen voorafgaand aan een injectie met Xiapex tetracycline-antibiotica (bijvoorbeeld doxycycline) hebben gekregen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap en vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over gebruik van Xiapex tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoeken duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid, zwangerschap of ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken bij dieren verricht naar de bevalling of ontwikkeling na de geboorte aangezien uit farmacokinetische onderzoeken bij mensen blijkt dat de Xiapex-spiegel na injectie in een streng veroorzaakt door de ziekte van Dupuytren niet kwantificeerbaar is in de systemische circulatie (zie rubriek 5.1). Na herhaalde toediening vormen patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel, waarvan de kruisreactiviteit met endogene MMP's die betrokken zijn bij de zwangerschap en de weeën niet kan worden uitgesloten. Het mogelijke risico bij mensen op de bevalling en de postnatale ontwikkeling is niet bekend. Het gebruik van Xiapex wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, en behandeling dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

De ziekte van Peyronie treedt uitsluitend op bij volwassen mannelijke patiënten en bijgevolg is er geen relevante informatie voor gebruik bij vrouwen. Lage gehalten van Xiapex waren kwantificeerbaar in het plasma van evalueerbare mannelijke patiënten tot 30 minuten na toediening van Xiapex in de plaque van de penis bij patiënten met de ziekte van Peyronie (zie rubriek 5.2).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of collagenase *clostridium histolyticum* in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden wanneer Xiapex wordt toegediend bij een vrouw die borstvoeding geeft.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Xiapex kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege de zwelling en pijn die het gebruik van de behandelde hand kunnen belemmeren bij de ziekte van Dupuytren. Na een injectie met Xiapex kunnen onder andere duizeligheid, paresthesie, hypoesthesie en hoofdpijn de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen ook in lichtere mate beïnvloeden. Patiënten moeten de instructie worden gegeven om potentieel gevaarlijke activiteiten te vermijden, zoals autorijden of machines bedienen, totdat het veilig is om dat te doen of zoals geadviseerd door de arts.

## 4.8 Bijwerkingen

### Contractuur van Dupuytren

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Xiapex (272 van 409 patiënten kregen tot drie enkelvoudige injecties met Xiapex en 775 patiënten kregen twee gelijktijdige injecties in dezelfde hand) waren lokale reacties op de injectieplaats, zoals perifeer oedeem (rond de injectieplaats), contusie (waaronder ecchymose), bloeding op injectieplaats en pijn op injectieplaats. Reacties op de injectieplaats kwamen zeer vaak voor en traden bij de overgrote meerderheid van de patiënten op. De reacties waren meestal licht tot matig van ernst en verdwenen over het algemeen binnen 1 tot 2 weken na de injectie. De ernstige bijwerkingen die met betrekking tot het geneesmiddel werden gerapporteerd waren 6 gevallen van peesruptuur, 1 geval van tendinitis, 2 gevallen van ander ligamentletsel en 1 geval van complex regionaal pijnsyndroom. Anafylactische reactie werd gemeld bij een patiënt die eerder werd behandeld met Xiapex (1 geval).

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In Tabel 1 staan de bijwerkingen ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie van voorkomen, waarbij de volgende conventie geldt: 'zeer vaak' ( $\geq 1/10$ ), 'vaak' ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 'soms' ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en 'niet bekend': kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De uit het klinische programma gerapporteerde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij de fase 3, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken voor de behandeling van contractuur van Dupuytren bij volwassen patiënten met een palpabele streng (AUX-CC-857, AUX-CC-859) en de klinische postmarketingonderzoeken (AUX-CC-864, AUX-CC-867) voor twee gelijktijdige injecties in dezelfde hand.

**Tabel 1: Getabelleerde lijst van bijwerkingen.**

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis op injectieplaats Lymfangitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Lymfadenopathie	Pijnlijke lymfeklier	Trombocytopenie Lymfadenitis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid Anafylactische reactie	
Psychische stoornissen			Desoriëntatie Agitatie Insomnia Prikkelbaarheid Rusteloosheid	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Paresthesie Hypo-esthesie Brandend gevoel Duizeligheid Hoofdpijn	Complex regionaal pijnsyndroom Monoplegie Vasovagale syncope Tremor Hyperesthesie	
Oogaandoeningen			Ooglidoedeem	

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloedvat-aandoeningen			Hematoom Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Hyperventilatie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid	Diarree Braken Pijn in bovenbuik	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus Ecchymose	Bloedblaar <sup>a</sup> Blaar Uitslag Erytheem Hyperhidrose	Erythemateuze of maculaire uitslag Eczeem Zwelling van gezicht Huidaandoeningen, zoals afschilfering, beschadigingen, pijn, gespannen huid, verkleuring of korsten	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Pijn in extremiteit	Artralgie Zwelling in oksel Gewrichts-zwelling Myalgie	Pijn in de borstwand, lies, nek of schouder Musculoskeetaal ongemak of musculoskeletale stijfheid, gewrichtsstijfheid of -crepitatie Ongemak aan ledemaat Tendonitis Spierspasmen of -zwakte	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gevoelige borsten Borsthypertrofie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem <sup>c</sup> Bloeding, pijn of zwelling op injectieplaats Gevoeligheid	Pijn in oksel Ontsteking Warmte, erytheem, ontsteking, blaasjes of pruritus op injectieplaats Zwelling	Lokale zwelling Koorts Pijn Ongemak Vermoeidheid Het warm hebben Griepachtige ziekte Reactie, malaise, irritatie, gevoelloosheid, desquamatie, nodules of verkleuring op injectieplaats Koude-intolerantie van de behandelde vingers	

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken			Palpabele lymfeklier Verhoogd alanine-aminotransferase Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogde lichaamstemperatuur	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Contusie	Huidlaceratie <sup>a,b</sup>	Peesruptuur Ligamentletsel Letsel aan ledemaat Open wond Wonddehiscentie	Necrotische vinger <sup>d</sup> Vingerfractuur <sup>d</sup>

a gemeld met een hogere incidentie (zeer vaak) bij patiënten die twee gelijktijdige injecties met Xiapex kregen in dezelfde hand vergeleken met proefpersonen behandeld met maximaal drie enkelvoudige injecties in de fase 3-, placebogecontroleerde cruciale onderzoeken naar contractuur van Dupuytren.

b “huidlaceratie” omvat “laceratie op injectieplaats” en “laceratie”

c “perifeer oedeem” omvat “oedeem op injectieplaats” en “oedeem”

d zie ook rubriek 4.4

De incidentie van huidlaceratie (29,1%) was hoger voor proefpersonen behandeld met twee gelijktijdige injecties met Xiapex in het historisch gecontroleerde klinische onderzoek AUX-CC-867 vergeleken met proefpersonen behandeld met maximaal drie enkelvoudige injecties in de fase 3-, placebogecontroleerde cruciale onderzoeken naar contractuur van Dupuytren (CORD I en CORD II) (8,8%). De meerderheid van de huidlaceraties kwam voor op de dag van manipulatie. Een hogere incidentie van huidlaceratie kan toe te schrijven zijn aan krachtigere vingerstrekprocedures bij patiënten nadat ze anesthesie in de hand hadden gekregen. In onderzoek AUX-CC-867 kregen de meeste (85%) proefpersonen lokale anesthesie voorafgaand aan de vingerstrekprocedure. Tussen twee gelijktijdige injecties met Xiapex in dezelfde hand en maximaal drie enkelvoudige injecties met Xiapex waren er geen andere klinisch relevante verschillen in de types van gemelde bijwerkingen (d.w.z. de meeste bijwerkingen waren lokaal voor de behandelde extremiteit en licht of matig in intensiteit).

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar, ongeacht het tijdstip van de vingerstrekprocedure na de injectie (d.w.z. 24 uur, 48 uur en  $\geq 72$  uur na de injectie) bij patiënten die twee gelijktijdige injecties met Xiapex kregen in onderzoek AUX-CC-867.

### Ziekte van Peyronie

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar in de twee fase 3-, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (832 mannelijke patiënten, 551 patiënten kregen Xiapex) en in een *open-label* fase 3-onderzoek (189 mannelijke patiënten) met patiënten die eerder placebo hadden gekregen in de gecontroleerde onderzoeken. In de twee fase 3-, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waren de meeste bijwerkingen lokale reacties van de penis en lies, en de meeste van deze voorvallen waren licht of matig en de meeste (79%) verdwenen binnen 14 dagen na de injectie. Het bijwerkingenprofiel was na elke injectie vergelijkbaar, ongeacht het aantal toegediende injecties. De vaakst gemelde bijwerkingen ( $\geq 25\%$ ) tijdens de gecontroleerde klinische studies met Xiapex waren hematoom van de penis, zwelling van de penis en pijn aan de penis. Ernstig hematoom van de penis, waaronder ernstig hematoom op de injectieplaats, werd gemeld met de frequentie ‘zeer vaak’.

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies met Xiapex bij de ziekte van Peyronie werden soms ruptuur van het corpus en ander ernstig letsel van de penis gemeld (zie rubriek 4.4).

Een knappend geluid of gevoel in de penis, wat soms wordt beschreven als een ‘klik’ of ‘knak’ en wat soms gepaard gaat met detumescentie, hematoom en/of pijn, werd in studie 1 en 2 samen gemeld bij 73 van de 551 (13,2%) met Xiapex behandelde patiënten en bij 1 van de 281 (0,3%) met placebo behandelde patiënten.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In Tabel 2 staan de bijwerkingen ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie van voorkomen, waarbij de volgende conventie geldt: ‘zeer vaak’ ( $\geq 1/10$ ), ‘vaak’ ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ‘soms’ ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en ‘niet bekend’: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De uit het klinische programma gerapporteerde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die optraden bij de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken.

**Tabel 2: Getabelleerde lijst van bijwerkingen.**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen			Schimmelinfectie van de huid Infectie Infectie van de bovenste luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Pijnlijke lymfeklier Eosinofilie Lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid voor geneesmiddel Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vocht vasthouden
Psychische stoornissen			Abnormale dromen Depressie Seksuele geremdheid
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie Branderig gevoel Hyperesthesie Hypo-esthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus
Hartaandoeningen			Tachycardie
Bloedvataandoeningen			Hematoom Hypertensie Hemorragie Lymfangiopathie Tromboflebitis oppervlakkig
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Hoesten

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			Abdominale distensie Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Bloedblaar Huidverkleuring	Erytheem Ulceratie van de penis Erythematuze uitslag Nachtelijk zweten Huidaandoening, nodules, granuloom, blaar, irritatie of oedeem Pigmentatiestoornis Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rug-, pubische of liespijn Ligamentletsel Pijnlijk ligament Muskuloskeletaal ongemak
Nier- en urinewegaandoeningen			Dysurie Dringende urinelozing
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Hematoom <sup>a</sup> van, zwelling <sup>b</sup> van, pijn <sup>c</sup> aan of ecchymose <sup>d</sup> van de penis	Blaar aan de penis Genitale pruritus Pijnlijke erectie Erectiele disfunctie Dyspareunie Erytheem van de penis	Adhesie van de penis Penisaandoening Progressie van ziekte van Peyronie Seksuele disfunctie Erytheem van het scrotum Genitaal ongemak Genitale hemorrhagie Bekkenpijn Minder grote penis Trombose van de ader van de penis Oedeem van het scrotum Pijnlijk scrotum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Blaasjes of pruritus op injectieplaats Gelocaliseerd oedeem Nodules Suprapubische pijn	Het warm hebben Reactie of verkleuring op injectieplaats Koorts Zwelling Asthenie Koude rillingen Cyste Induratie Griepachtige ziekte Oedeem Afscheiding van secretie Gevoeligheid
Onderzoeken			Bloedglucose verhoogd Systolische bloeddruk verhoogd Verhoogde lichaamstemperatuur

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Pijn van de procedure	Fractuur van penis Huidlaceratie Open wond Hematoom van het scrotum Gewrichtsletsel Letsel van de penis

- a Omvat: hematoom op de injectieplaats en hematoom van de penis en werden gemeld met de woordelijke benaming van blauwe plek op de penis of blauwe plek op de injectieplaats bij 87% van de patiënten.
- b Omvat: zwelling van de injectieplaats, oedeem van de penis, zwelling van de penis, lokale zwelling, zwelling van het scrotum en oedeem op de injectieplaats.
- c Omvat: pijn op de injectieplaats, pijnlijke penis en ongemak op de injectieplaats.
- d Omvat: contusie, ecchymose, hemorragie op de penis en hemorragie op de injectieplaats.
- \* gemeld in een klinische postmarketingstudie bij een patiënt die eerder was blootgesteld aan Xiapex voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel 1](#).

## 4.9 Overdosering

Toediening van Xiapex in hogere dan aanbevolen doseringen gaat naar verwachting gepaard met een toename van het aantal lokale reacties op de injectieplaats. Standaard ondersteunende zorg en symptomatische behandeling moeten worden gegeven in geval van een overdosering.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het musculoskeletale systeem – Enzymen, ATC-code: M09AB02

Xiapex is een gevriesdroogd product voor parenterale toediening en bevat *collagenase clostridium histolyticum*, dat bestaat uit twee collagenasen in een bepaalde massaverhouding. Deze collagenasen, AUX-I en AUX-II genoemd, zijn representatief voor de twee hoofdklassen van de door *Clostridium histolyticum* geproduceerde collagenaseklassen (Klasse I en Klasse II). AUX-I en AUX-II zijn enkelvoudige polypeptideketens bestaande uit ongeveer 1.000 aminozuren met een bekende sequentie en een moleculair gewicht van respectievelijk 114 kDa en 113 kDa, zoals bepaald met massaspectrometrie. De twee polypeptiden worden gezuiverd door middel van chromatografische stappen zoals gebruikelijk voor het scheiden en isoleren van biotherapeutische eiwitten om een consistent, goed gekarakteriseerd en gecontroleerd mengsel van twee collagenase-enzymen te krijgen.

Omdat het oplossen van collageen na toediening van Xiapex een lokaal proces is en kwantificeerbare systemische spiegels van AUX-I en AUX-II niet nodig zijn en toediening van Xiapex daar ook niet toe leidt, kan de primaire farmacodynamische activiteit van Xiapex bij proefpersonen niet worden beoordeeld en dergelijke onderzoeken zijn dan ook niet verricht.

#### Werkingsmechanisme

Collagenasen zijn proteïnasen die collageen hydrolyseren onder fysiologische omstandigheden. Xiapex bestaat uit een mengsel van Klasse I (AUX-I) en Klasse II (AUX-II) collagenasen van *Clostridium histolyticum* in een bepaalde massaverhouding. De twee collagenaseklassen hebben een

soortgelijke maar aanvullende substraatspecificiteit. Beide collagenasen klieven effectief het interstitieel collageen maar op verschillende plaatsen op het molecuul; daarbij prefereren ze verschillende structuren (drievoudige helixvormige versus gedatureerde of gekliefd). Deze verschillen verklaren het vermogen van de twee enzymklassen om collageen op een aanvullende manier te verteren. Klasse I collagenasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  en  $\eta$ ) zijn de producten van het *colG*-gen. Ze initiëren collageenhydrolyse dicht bij de amino- en carboxy-uiteinden van drievoudige-helixdomeinen en genereren grote proteolytische fragmenten. Klasse II collagenasen ( $\delta$ ,  $\epsilon$  en  $\zeta$ ) zijn daarentegen producten van het *colH*-gen, hun initiële klievingplaatsen liggen binnenin het collageenmolecuul en ze genereren kleinere collageenfragmenten. Beide collagenaseklassen hydrolyseren snel gelatine (gedatureerd collageen) en kleine collageenpeptiden, waarbij Klasse II een grotere affiniteit heeft voor kleine collageenfragmenten. Klasse I klieft onoplosbaar drievoudig helixvormig collageen met hogere affiniteit dan Klasse II collagenase. Samen zorgen deze collagenasen voor brede hydrolytische activiteit met betrekking tot collageen.

#### *Contractuur van Dupuytren*

Injectie van Xiapex in een streng van Dupuytren, die voornamelijk bestaat uit interstitieel collageen van type I en III, leidt tot enzymatische verstoring van de streng.

#### *Ziekte van Peyronie*

De klachten en symptomen van de ziekte van Peyronie worden veroorzaakt door een plaque van collageen. Injectie van Xiapex in een plaque van Peyronie, die voornamelijk uit collageen bestaat, kan leiden tot enzymatische verstoring van de plaque. Na deze verstoring van de plaque verminderen de kromstand van de penis en de hinder voor de patiënt die door de ziekte van Peyronie worden veroorzaakt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Contractuur van Dupuytren*

De werkzaamheid van Xiapex 0,58 mg is beoordeeld in twee cruciale gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, CORD I (AUX-CC-857) en CORD II (AUX-CC-859), bij volwassen patiënten met een contractuur van Dupuytren. De populatie van de dubbelblinde studie bestond uit 409 patiënten van wie er 272 Xiapex 0,58 mg kregen en 137 placebo. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar (spreiding 33 tot 89 jaar) en 80% van de patiënten was man. Bij toelating tot het onderzoek hadden patiënten in de klinische onderzoeken: (1) een vingerflexiecontractuur met een palpabele streng aan ten minste één vinger (anders dan de duim) van 20° tot 100° in een MP-gewricht of van 20° tot 80° in een PIP-gewricht en (2) een positieve 'tafeltest', gedefinieerd als het onvermogen om de aangetaste vinger(s) en de handpalm tegelijkertijd plat op de tafel te leggen. De streng die een geselecteerd primair gewricht aantastte, kreeg tot 3 injecties van 0,58 mg Xiapex of een placebo. Indien nodig werd ongeveer 24 uur na een injectie een vingerstrekprocedure verricht om disruptie van de streng te faciliteren. Tussen twee injecties verstreken ongeveer 4 weken.

Het primaire eindpunt van elk onderzoek was beoordelen bij hoeveel patiënten (uitgedrukt in een percentage) een vermindering werd bereikt van de contractuur van het geselecteerde primaire gewricht (MP of PIP) tot 5° of minder ten opzichte van normaal, ongeveer 4 weken na de laatste injectie in dat gewricht. Tot andere eindpunten behoorden onder meer een  $\geq 50\%$  afname ten opzichte van baseline in mate van contractuur, procentuele verandering ten opzichte van baseline in mate van contractuur, verandering ten opzichte van baseline in bewegingsbereik, algemene beoordeling van patiënt tevredenheid over de behandeling en algemene beoordeling door de arts over de ernst.

Xiapex liet een klinisch significant voordeel zien vergeleken met placebo in het aantal patiënten dat het primaire eindpunt haalde (afname van de contractuur van alle behandelde gewrichten tot 5° of minder), ongeveer 4 weken na de laatste injectie (MP plus PIP, uitsluitend MP, uitsluitend PIP). Voor patiënten die een contractuur van het geselecteerde gewricht bereikten van 5° of minder was het gemiddelde aantal benodigde injecties om dit te bereiken 1,5 in de 2 onderzoeken. Xiapex liet ook een klinisch significant voordeel zien vergeleken met placebo in een afname in de mate van contractie, in een toename van het bewegingsbereik ten opzichte van baseline voor alle behandelde gewrichten (MP



plus PIP, uitsluitend MP, uitsluitend PIP) en een betere algemene patiënten tevredenheid over de behandeling.

Tabel 3 toont de demografische en baselinegegevens voor de onderzoekspopulatie en Tabellen 4 en 5 de resultaten van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten zoals gemeten in de 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken CORD I (AUX-CC-857) en CORD II (AUX-CC-859).

**Tabel 3.**  
**Demografische en baselinegegevens**  
**Fase 3-, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (CORD I, CORD II)**

<b>VARIABELE</b>	<b>Xiapex (N=249)</b>	<b>Placebo (N=125)</b>
Leeftijd (in jaren)		
Gemiddeld	62,7	64,2
Leeftijdscategorie (in jaren), n (%)		
< 45	9 (3,6)	5 (4,0)
45 – 54	33 (13,2)	17 (13,6)
55 – 64	103 (41,4)	44 (35,2)
65 – 74	82 (33,0)	40 (32,0)
≥ 75	22 (8,8)	19 (15,2)
Geslacht, n (%)		
Man	210 (84,3)	91 (72,8)
Vrouw	39 (15,7)	34 (27,2)
Familiegeschiedenis van ziekte van Dupuytren, n (%)		
Ja	107 (43,0)	62 (49,6)
Nee	142 (57,0)	63 (50,4)
Beoordeling door arts van ernst bij baseline		
Licht	38 (15,4%)	21 (16,8%)
Matig	148 (59,9%)	71 (56,8%)
Ernstig	61 (24,7%)	33 (26,4%)
Ontbreekt <sup>1</sup>	2 (0,8%)	-

Opmerking: Omvat alle patiënten die ten minste 1 injectie van het geneesmiddel (Xiapex 0,58 mg of een placebo) hebben gekregen in het kader van dubbelblind onderzoek.

<sup>1</sup> Niet gebruikt om beoordeling door arts van ernst bij baseline percentage te berekenen – werkelijke noemer N=247 gebruikt.

**Tabel 4.**  
**Percentage patiënten dat afname van contractuur tot 5° of minder bereikte**  
**(Laatste injectie)**

<b>PRIMAIRE BEHANDELDE GEWRICHT</b>	<b>CORD I</b>		<b>CORD II</b>	
	<b>Xiapex</b>	<b>Placebo</b>	<b>Xiapex</b>	<b>Placebo</b>
<b>Alle gewrichten</b> <b>p-waarde</b>	<b>N=203<sup>c</sup></b>	<b>N=103<sup>c</sup></b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>
	64,0%	6,8%	44,4%	4,8%
	<0,001	-	<0,001	-
<b>MP-gewricht<sup>a</sup></b> <b>p-waarde</b>	<b>N=133</b>	<b>N=69</b>	<b>N=20</b>	<b>N=11</b>
	76,7%	7,2%	65,0%	9,1%
	<0,001	-	0,003	-
<b>PIP-gewricht<sup>b</sup></b> <b>p-waarde</b>	<b>N=70</b>	<b>N=34</b>	<b>N=25</b>	<b>N=10</b>
	40,0%	5,9%	28,0%	0,0%
	<0,001	-	0,069	-

PRIMAIRE BEHANDELDE GEWRICHT	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
Alle gewrichten p-waarde	N=203 <sup>c</sup>	N=103 <sup>c</sup>	N=45	N=21
	64,0% <0,001	6,8% -	44,4% <0,001	4,8% -

<sup>a</sup> Metacarpofalangeale gewricht; <sup>b</sup> Proximale interfalangeale gewricht; <sup>c</sup> 2 primaire gewrichten werden uitgesloten van de werkzaamheidsanalyse (1 gewricht uit de placebogroep is niet geëvalueerd en 1 gewricht uit de met Xiapex behandelde groep had een contractuur bij baseline van 0 graden vóór de behandeling).

**Tabel 5.**  
**Gemiddelde toename van bewegingsbereik ten opzichte van baseline**  
**(Laatste injectie)**

PRIMAIRE BEHANDELDE GEWRICHT	CORD I		CORD II	
	Xiapex	Placebo	Xiapex	Placebo
<b>Alle gewrichten</b>	<b>N=203<sup>c</sup></b>	<b>N=103<sup>c</sup></b>	<b>N=45</b>	<b>N=21</b>
Gemiddelde baseline (SD)	43,9 (20,1)	45,3 (18,7)	40,3 (15,2)	44,0 (16,5)
Eindgemiddelde (SD)	80,7 (19,0)	49,5 (22,1)	75,8 (17,7)	51,7 (19,6)
Gemiddelde toename (SD)	36,7 (21,0)	4,0 (14,8)	35,4 (17,8)	7,6 (14,9)
<b>MP-gewricht<sup>a</sup></b>	<b>N=133</b>	<b>N=69</b>	<b>N=20</b>	<b>N=11</b>
Gemiddelde baseline (SD)	42,6 (20,0)	45,7 (19,2)	39,5 (11,8)	41,4 (20,8)
Eindgemiddelde (SD)	83,7 (15,7)	49,7 (21,1)	79,5 (11,1)	50,0 (21,5)
Gemiddelde toename (SD)	40,6 (20,0)	3,7 (12,6)	40,0 (13,5)	8,6 (14,7)
<b>PIP-gewricht<sup>b</sup></b>	<b>N=70</b>	<b>N=34</b>	<b>N=25</b>	<b>N=10</b>
Gemiddelde baseline (SD)	46,4 (20,4)	44,4 (17,9)	41,0 (17,7)	47,0 (10,3)
Eindgemiddelde (SD)	74,9 (23,1)	49,1 (24,4)	72,8 (21,3)	53,5 (18,3)
Gemiddelde toename (SD)	29,0 (20,9)	4,7 (18,5)	31,8 (20,1)	6,5 (15,8)

<sup>a</sup> Metacarpofalangeale gewricht; <sup>b</sup> Proximale interfalangeale gewricht; <sup>c</sup> 2 primaire gewrichten werden uitgesloten van de werkzaamheidsanalyse (1 gewricht uit de placebogroep is niet geëvalueerd en 1 gewricht uit de met Xiapex behandelde groep had een contractuur bij baseline van 0 graden vóór de behandeling).

Alle p-waarden < 0,001 voor alle vergelijkingen tussen Xiapex en placebo, behalve voor PIP-gewrichten in het CORD II-onderzoek, dat niet in aanmerking kwam voor statistische analyse vanwege een hiërarchische testprocedure.

De door de arts beoordeelde verandering in ernst van de contractuur werd gerapporteerd als zeer veel verbeterd of veel verbeterd bij 86% en 80% van de proefpersonen in de Xiapex-groep vergeleken bij 3% en 5% van de proefpersonen in de placebogroep voor respectievelijk het CORD I- en CORD II-onderzoek ( $p < 0,001$ ). Op basis van de algemene beoordeling van de patiënttevredenheid over de behandeling onderzoek, rapporteerde meer dan 85% van de proefpersonen in het CORD I- en CORD II-onderzoek dat ze best tevreden of zeer tevreden waren over hun behandeling met Xiapex terwijl dat percentage in de placebogroep ongeveer 30% was ( $p < 0,001$ ). Grotere tevredenheid bij de patiënt correleerde met een verbeterd bewegingsbereik ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ).

#### Behandeling met twee gelijktijdige injecties

De toediening van twee gelijktijdige injecties met Xiapex in Dupuytren-strengen in dezelfde hand werd geëvalueerd in klinisch onderzoek AUX-CC-867, een historisch gecontroleerd, *open-label* multicenteronderzoek bij 715 volwassen proefpersonen (1.450 injecties met Xiapex) met contractuur van Dupuytren. De vingerstrekprocedures werden ongeveer 24 tot 72 uur na de injectie uitgevoerd.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was vaste flexiecontractuur in de behandelde subgroep van twee gewrichten. In het algemeen werd na toediening van twee gelijktijdige injecties met 0,58 mg Xiapex (één injectie per gewricht) in dezelfde hand een significante gemiddelde verbetering (74,4%) waargenomen in vaste flexiecontractuur op dag 31 ten opzichte van baseline; zie Tabel 6.

Verbetering werd waargenomen, ongeacht het type gewricht of de aangetaste vinger (spreiding: 60,5% tot 83,9%). Verbetering van de totale vaste flexiecontractuur werd ook waargenomen, ongeacht het tijdstip van strekken van de vinger, 24, 48 of 72 uur na de injectie, met een gemiddelde verbetering op dag 31 met respectievelijk 75,2%, 74,8% en 72,4%. Voor alle behandelde subgroepen van twee gewrichten werd ook een verbetering in bewegingsbereik waargenomen op dag 31 ten opzichte van baseline; zie Tabel 6.

**Tabel 6.**  
**Totale vaste flexiecontractuur en bewegingsbereik na toediening van twee gelijktijdige injecties met 0,58 mg Xiapex in dezelfde hand, mITT-populatie, onderzoek AUX-CC-867 (eerste behandelingscyclus)**

	Zelfde vinger, 1 MP, 1 PIP (n=350)	Vershill nde vingers, beide MP (n=244)	Vershill ende vingers, beide PIP (n=72)	Vershillende vingers, 1 MP, 1 PIP (n=58)	Totaal (n=724)
<b>Totaal VFC (°)</b>					
Baseline, gemiddelde (SD)	102 (31)	89 (31)	109 (37)	96 (28)	98 (32)
Dag 31, gemiddelde (SD)	30 (27)	17 (28)	47 (32)	31 (29)	27 (30)
Verandering, gemiddelde (SD)	72 (29)	72 (29)	62 (32)	65 (34)	70 (30)
% verandering, gemiddelde (SD)	72 (22)	84 (25)	60 (29)	68 (27)	74 (25)
<b>Totaal ROM (°)</b>					
Baseline, gemiddelde (SD)	87 (31)	92 (34)	93 (36)	92 (29)	90 (33)
Dag 31, gemiddelde (SD)	154 (29)	163 (30)	148 (42)	155 (31)	156 (31)
Verandering, gemiddelde (SD)	67 (30)	71 (34)	55 (28)	63 (37)	67 (32)

VFC = vaste flexiecontractuur

ROM = bewegingsbereik

Klinisch succes (een vermindering van contractuur tot  $\leq 5^\circ$  binnen 30 dagen) na twee gelijktijdige injecties met Xiapex (één per gewricht) in dezelfde hand werd bereikt voor de meeste MP-gewrichten (64,6%) vergeleken met 28,6% van de PIP-gewrichten na een enkelvoudige injectie per aangetast gewricht. Het tijdstip van strekken van de vinger na de injectie had geen invloed op het percentage klinisch succes voor MP- noch PIP-gewrichten. Een klinisch betekenisvolle verbetering in de handfunctie, zoals bepaald door de URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main)-score werd waargenomen op dag 31 (-11,3) en dag 61 (-12,3).

#### Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn

Een langdurig follow-uponderzoek van jaar 2 tot jaar 5 zonder behandeling (AUX-CC-860) werd verricht ter evaluatie van recidief van contractuur en veiligheid op lange termijn bij proefpersonen die maximaal 8 enkelvoudige injecties van Xiapex 0,58 mg kregen in een eerder fase 3-, *open-label* of dubbelblind met *open-label* vervolgonderzoek. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld bij proefpersonen die gedurende 5 jaar werden gevolgd na hun eerste injectie van Xiapex in een eerder klinisch onderzoek. De meeste bijwerkingen die tijdens de langdurige follow-upperiode werden gemeld, waren niet ernstig, licht of matig in intensiteit, en hielden geen verband met de lokale toediening van Xiapex. Deze gegevens ondersteunen het langetermijnveiligheidsprofiel van Xiapex,

waarmee wordt bevestigd dat er geen nieuwe veiligheidsrisico's werden vastgesteld tijdens de follow-upperiode van 5 jaar.

Recidief werd beoordeeld in met succes behandelde gewrichten (d.w.z. proefpersonen hadden een afname van de contractuur tot 5° of minder bij de evaluatie op dag 30 na de laatste injectie van Xiapex in een eerder onderzoek) en werd gedefinieerd als een toename in gewrichtscontractuur met ten minste 20° in aanwezigheid van een palpabele streng, of het gewricht onderging een medische of chirurgische ingreep, hoofdzakelijk ter correctie van een nieuwe of verergerende contractuur van Dupuytren in dat gewricht. Gegevens over percentages van recidief op lange termijn na een succesvolle behandeling met Xiapex worden in Tabel 7 gegeven.

**Tabel 7.**  
**Percentages van recidief op lange termijn voor met succes behandelde gewrichten met Xiapex**

Follow-upinterval (dagen)	N (%) van gewrichten in elk interval <sup>a</sup>	N (%) van recidiveren de gewrichten in elk interval <sup>b</sup>	Cumulatief nominaal recidief per gewrichtstype (%)		Cumulatief nominaal percentage van recidief (%) <sup>c</sup>	Nominale verandering in percentage van recidief vs het vorige jaar (%)
			MP	PIP		
0-365	20 (3,2)	19 (6,3)	1,8	6,4	3,0	-
366-730	114 (18,3)	103 (33,9)	14,2	33,7	19,6	16,6
731-1.095	125 (20,1)	97 (31,9)	27,1	56,4	35,2	15,6
1.096-1.460	85 (13,6)	45 (14,8)	34,8	62,2	42,4	7,2
1.461-1.825	169 (27,1)	27 (8,9)	39,5	65,7	46,7	4,3
> 1.825	110 (17,7)	13 (4,3)	41,9	66,9	48,8	2,1

<sup>a</sup> Een gewricht werd in een interval beoordeeld als de duur van beoordeling in het interval valt. De duur van beoordeling startte op de dag van welslagen (bezoek na de laatste injectie waarbij de meting van 0° tot 5° voor het eerst werd genoteerd). De duur van beoordeling eindigde bij de laatst beschikbare meting of op de dag van een medische ingreep voor gewrichten zonder recidief en de dag van recidief voor recidiverende gewrichten.

<sup>b</sup> Een recidiverend gewricht was een gewricht dat door de onderzoeker werd geëvalueerd als een gewricht met verergering van een contractuur van Dupuytren ten gevolge van een palpabele streng. De dag van recidief was het bezoek waarop het recidief werd gemeld of de dag van een ingreep als een gewricht werd behandeld voor een verergerende contractuur van Dupuytren. Voor gewrichten waarvan in een vorig onderzoek een recidief werd gemeld, was de dag van recidief het eerste bezoek met een vaste flexiecontractuurmeting van 20° of meer na melding van het recidief.

<sup>c</sup> Het nominale percentage van recidief was het totale aantal recidieven dat optrad vóór de laatste dag van het interval, gedeeld door het totale aantal gewrichten (×100).

#### *Herbehandeling van recidiverende contracturen*

Een onderzoek AUX-CC-862 werd uitgevoerd bij patiënten met een contractuur van Dupuytren die een recidief hadden van een contractuur in een gewricht dat doeltreffend werd behandeld met Xiapex in een eerder klinisch onderzoek. Bij patiënten die opnieuw werden behandeld met Xiapex werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld. De meeste bijwerkingen waren niet ernstig, licht of matig in intensiteit, en hielden verband met de lokale toediening van Xiapex of met de vingerstrekprocedure om de streng te verstoren. De klinische werkzaamheid in onderzoek AUX-CC-862 was vergelijkbaar met die gemeld in de onderzoeken CORD I en CORD II. In onderzoek AUX-CC-862 bereikte 64,5% van recidiverende MP-gewrichten en 45,0% van recidiverende PIP-gewrichten klinisch succes na herbehandeling met maximaal drie injecties met Xiapex.

In de herbehandelingsstudie AUX-CC-862 werden 150 monsters die positief waren voor antilichamen tegen AUX-I en 149 monsters die positief waren voor antilichamen tegen AUX-II geëvalueerd voor mogelijke kruisreactiviteit met humaan MMP 1, 2, 3, 8 en 13. Uit de resultaten bleek dat er geen kruisreactiviteit was met de vijf geteste MMP's.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xiapex in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een contractuur van Dupuytren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### *Ziekte van Peyronie*

De werkzaamheid van Xiapex werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, onderzoek 1 (AUX-CC-803) en onderzoek 2 (AUX-CC-804), bij volwassen mannelijke patiënten met de ziekte van Peyronie. De dubbelblinde onderzoekspopulatie bestond uit 832 mannelijke patiënten, van wie 551 patiënten Xiapex kregen en 281 placebo. De mediane leeftijd was 58 jaar (spreiding 23 tot 84 jaar). Bij toelating tot het onderzoek moesten de patiënten een kromstand van de penis hebben van ten minste 30 graden in de stabiele fase van de ziekte van Peyronie. Patiënten werden uitgesloten indien ze een ventrale kromstand hadden, een geïsoleerde zandlopervormige misvorming of een verkalkte plaque die invloed zou kunnen hebben op de injectietechniek. Bij aanvang was er bij de meeste patiënten (98%) geen sprake van een pijnlijke penis of was er sprake van een licht pijnlijke penis.

In deze onderzoeken kregen de patiënten maximaal 4 behandelingscycli met Xiapex of placebo (week 0, 6, 12, 18) en werden ze opgevolgd in een controleperiode zonder behandeling (week 24-52). In elke behandelingscyclus werden twee injecties met Xiapex 0,58 mg of twee injecties met placebo toegediend met een tussenperiode van 1 tot 3 dagen. In het onderzoekscentrum vond 1 tot 3 dagen na de tweede injectie van de cyclus een modelleringsprocedure van de penis plaats bij de patiënten. De behandelingscyclus werd maximaal drie keer herhaald met tussenpozen van ongeveer zes weken, met in totaal maximaal 8 injectieprocedures en in totaal 4 modelleringsprocedures. Bovendien kregen de patiënten de instructie om thuis gedurende zes weken na elke behandelingscyclus een modellering van de penis uit te voeren.

In onderzoek 1 en 2 waren de coprimaire eindpunten:

- de procentuele verandering in week 52 ten opzichte van de aanvangssituatie voor kromstand van de penis **en**
- de verandering in week 52 ten opzichte van de aanvangssituatie met betrekking tot het domein 'last' van de *Peyronie's Disease Questionnaire* (PDQ)

De score voor het domein 'last' is een samenstelling van de volgende door de patiënt gerapporteerde items: zorgen over erectiepijn, optreden van erectie, en de invloed van de ziekte van Peyronie op geslachtsgemeenschap en op de frequentie van geslachtsgemeenschap.

In vergelijking met placebo verbeterde een behandeling met Xiapex de kromstand van de penis aanzienlijk bij patiënten met de ziekte van Peyronie (Tabel 9). De verbetering in kromstand was numeriek vergelijkbaar bij patiënten die bij aanvang een kromstand hadden van 30 tot 60 graden en die met een kromstand van 61 tot 90 graden.

In vergelijking met placebo verminderde Xiapex aanzienlijk de door de patiënt gerapporteerde last als gevolg van de ziekte van Peyronie (Tabel 10). De daling van de score voor het domein 'last' was numeriek vergelijkbaar tussen de patiëntengroepen gestratificeerd voor graad van de kromstand bij aanvang (30 tot 60 graden en 61 tot 90 graden).

Tabel 8 geeft de ziektekenmerken bij aanvang voor de onderzoekspopulatie en Tabellen 9-10 geven de resultaten van de coprimaire eindpunten voor de werkzaamheid, gemeten in de 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken AUX-CC-803 en AUX-CC-804.

**Tabel 8. Ziektekenmerken bij aanvang bij patiënten<sup>a</sup> met de ziekte van Peyronie (zvP)**

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	XIAPEX N=277	Placebo N=140	XIAPEX N=274	Placebo N=141
Gemiddelde leeftijd (jaar) (min.-max.)	57,9 (28-79)	58,2 (30-81)	57,3 (23-84)	57,6 (33-78)
Gemiddelde duur van ZvP (jaar) (min.-max.)	3,9 (1,0-35,9)	4,8 (1,0-50,8)	4,2 (1,1-30,9)	3,4 (1,1-17,1)
Gemiddelde kromstand van de penis (graad) (min.-max.)	48,8 (30-90)	49,0 (30-89)	51,3 (30-90)	49,6 (30-85)
Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ) <sup>b</sup> – gemiddelde, door de patiënt gerapporteerde score voor het domein 'last' als gevolg van de ZvP (spreiding: 0-16) <sup>c</sup>	7,5	7,4	7,4	8,2
Voorgeschiedenis van erectiele disfunctie N (%)	128 (46,2)	75 (53,6)	134 (48,9)	76 (53,9)

<sup>a</sup> Patiënten behoorden tot de ITT-populatie en kregen ten minste één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel in onderzoek 1 of 2

<sup>b</sup> Voor elke PDQ-beoordeling moesten de patiënten vaginale geslachtsgemeenschap hebben gehad in de 3 maanden vóór de beoordeling

<sup>c</sup> Hogere scores betekenen ergere symptomen

**Tabel 9. Gemiddelde procentuele verandering in kromstand van de penis van aanvang tot week 52 – onderzoek 1 en 2**

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Gemiddelde bij aanvang (graden)	48,8°	49,0°	51,3°	49,6°
Gemiddelde procentuele verandering <sup>a</sup>	-35,0%	-17,8%	-33,2%	-21,8%
Verskil tussen behandelingen (95% BI)	-17,2% <sup>b</sup> (-26,7%; -7,6%)		-11,4% <sup>b</sup> (-19,5%; -3,3%)	

<sup>a</sup> Gemiddelde procentuele verandering, verschil tussen behandelingen, 95% BI en p-waarde waren gebaseerd op een ANOVA-model met factoren voor behandeling, stratum van kromstand van de penis bij aanvang, en hun interactie en gebruik van *last observation carried forward* (LOCF) in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. De mITT-populatie werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die bij aanvang een meting van de kromstand van de penis en een PDQ-beoordeling hadden alsook bij een of meer daaropvolgende tijdpunten.

<sup>b</sup> p-waarde < 0,01

**Tabel 10. Gemiddelde verandering van de score van het domein ‘last’ bij de ziekte van Peyronie van aanvang tot week 52 – onderzoek 1 en 2**

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	XIAPEX N=199	Placebo N=104	XIAPEX N=202	Placebo N=107
Gemiddelde bij aanvang	7,5	7,4	7,4	8,2
Gemiddelde verandering <sup>a</sup>	-2,8	-1,6	-2,6	-1,5
Verskil tussen behandelingen (95% BI)	-1,2 <sup>b</sup> (-2,4; -0,03)		-1,1 <sup>b</sup> (-2,1; -0,002)	

<sup>a</sup> Gemiddelde verandering, verschil tussen behandelingen, 95% BI en p-waarde zijn allemaal gebaseerd op een ANOVA-model met factoren voor behandeling, stratum van kromstand van de penis bij aanvang, en hun interactie en gebruik van *last observation carried forward* (LOCF) in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. De mITT-populatie werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die bij aanvang een meting van de kromstand van de penis en een PDQ-beoordeling hadden alsook bij een of meer daaropvolgende tijdpunten.

<sup>b</sup> p-waarde < 0,05.

Xiapex ging niet gepaard met een kortere penis in klinische onderzoeken bij de behandeling van de ziekte van Peyronie.

Een *open-label* fase 3-onderzoek, AUX-CC-806, evalueerde de veiligheid en werkzaamheid van Xiapex. De inclusie- en exclusiecriteria van het onderzoek alsook het behandelingschema en de coprimaire werkzaamheidseindpunten waren dezelfde als in de cruciale onderzoeken AUX-CC-803 en AUX-CC-804. Patiënten werden echter tot 36 weken gevolgd. In totaal werden 189 patiënten in het onderzoek opgenomen en met Xiapex behandeld. Alle patiënten hadden deelgenomen aan onderzoek AUX-CC-803 of AUX-CC-804, waarin ze placebo hadden gekregen, en hadden dat onderzoek voltooid.

De mediane leeftijd van de patiënten die deelnamen, was 60, variërend tussen 33 en 77 jaar. De mediane duur van ziekte was 4,9 jaar (spreiding 2,0 tot 27,9 jaar). Erectiele disfunctie werd gemeld bij 52,9% van de patiënten en 27,5% meldde voorafgaand trauma aan de penis.

Tabellen 11-12 geven de resultaten van de coprimaire werkzaamheidseindpunten gemeten in het *open-label* fase 3-onderzoek AUX-CC-806.

**Tabel 11. Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline voor kromstand in week 36 (LOCF) (mITT\*-populatie) – onderzoek AUX-CC-806**

	Xiapex N=126
Baseline-waarde Gemiddelde (SD) Min.; max.	46,9 (12,00) 30; 85
Waarde in week 36 (LOCF) Gemiddelde (SD) Min.; max.	29,9 (15,56) 0; 80
% verandering ten opzichte van baseline Gemiddelde (SD) Min.; max. 95% BI van gemiddelde**	-36,3 (30,72) -100; 100 -41,6; -30,9

\*De mITT-populatie werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die bij baseline en op een of meer van de daaropvolgende tijdpunten een meting van de kromstand van de penis en een PDQ-beoordeling hadden.

\*\*Gebaseerd op het 95% BI van het gemiddelde, nul niet inbegrepen, werd de procentuele verandering ten opzichte van baseline als statistisch significant beschouwd.

**Tabel 12. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline voor de score van ‘Last’ bij de ziekte van Peyronie in week 36 (LOCF) (mITT\*-populatie) – onderzoek AUX-CC-806**

	<b>Xiapex N=126</b>
Baseline-waarde Gemiddelde (SD) Min.; max.	6,3 (3,60) 1; 15
Waarde in week 36 (LOCF) Gemiddelde (SD) Min.; max.	3,9 (3,65) 0; 16
Verandering ten opzichte van baseline Gemiddelde (SD) Min.; max. 95% BI van gemiddelde**	-2,4 (3,34) -12; 7 -3,0; -1,8

\*De mITT-populatie werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die bij baseline en op een of meer van de daaropvolgende tijdpunten een meting van de kromstand van de penis en een PDQ-beoordeling hadden.

\*\*Gebaseerd op het 95% BI van het gemiddelde, nul niet inbegrepen, werd de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline als statistisch significant beschouwd.

Als verkennende analyse vulden vrouwelijke seksuele partners twee vragenlijsten in bij zowel het screeningbezoek als in week 36: de PDQ voor vrouwelijke seksuele partners (een aanpassing van de domeinen voor ‘Last’ en ‘Psychologische symptomen’ bij de ziekte van Peyronie van de PDQ voor mannen, met een score van 0-12) en de *Female Sexual Function Index* (FSFI, schaal van 2-36, waarbij een hogere score een beter seksueel functioneren weergeeft). In totaal namen 30 vrouwelijke partners aan het onderzoek deel. Bij baseline was de gemiddelde (SD) PDQ-score van de vrouwen 4,7 (3,61) en in week 36 was deze 2,7 (3,06), d.w.z. een verandering ten opzichte van baseline van -2,0. De gemiddelde (SD) FSFI-score was 20,56 (10,08) bij baseline en 26,72 (7,73) in week 36, een verandering van 7,54 ten opzichte van baseline.

#### Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn

Een fase 4-follow-uponderzoek op lange termijn zonder behandeling (AUX-CC-810) werd verricht ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid tot 5 jaar na de eerste injectie met Xiapex in de 12 maanden durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken of in de 9 maanden durende, *open-label* fase 3-onderzoeken. Tot en met het 5e jaar van de follow-upperiode (tabel 13) vertoonden proefpersonen een verbetering van de kromstand van de penis en van PDQ-last ten opzichte van de laatste waargenomen waarde van de voorafgaande fase 3-onderzoeken. Er waren geen wijzigingen in de scores van de internationale index voor erectiele functie (IIEF). Tijdens de 5 jaar durende follow-upperiode werden er geen nieuwe signalen voor de veiligheid vastgesteld.

**Tabel 13: Werkzaamheidsvariabelen op lange termijn – onderzoek AUX-CC-810**

	<b>Baseline<sup>a</sup></b>	<b>Referentie<sup>b</sup></b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>	<b>Jaar 4</b>	<b>Jaar 5</b>
<b>Kromstand*</b> (graden)	N=247	N=247	N=51	N=43	N=225	N=180
Gemiddelde ±SD	51,8±15,04	31,0±16,10	25,8±12,99	25,2±13,31	29,1±17,21	27,0±16,13
Mediaan	50,0	30,0	26,0	27,0	30,0	29,5
Min., max.	30, 90	0, 81	0, 55	0, 60	0, 85	0, 70



	Baseline <sup>a</sup>	Referentie <sup>b</sup>	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5
<b>PDQ-last**</b>	N=183	N=183	N=34	N=29	N=154	N=123
Gemiddelde ±SD	6,5±3,47	3,4±3,30	3,2±3,30	2,7±2,84	2,5±3,01	2,4±2,89
Mediaan	6,0	2,0	2,5	1,0	1,0	1,0
Min., max.	0, 15	0, 14	0, 14	0, 9	0, 12	0, 13
<b>IIEF erectiele functie**</b>	N=181	N=183	N=37	N=31	N=167	N=134
Gemiddelde ±SD	23,2±6,47	24,9±6,12	22,9±7,70	22,9±8,13	23,3±7,54	23,6±7,48
Mediaan	26,0	27,0	26,0	26,0	27,0	27,0
Min., max.	2, 30	3, 30	3, 30	1, 30	3, 30	1, 30

<sup>a</sup> Baseline werd gedefinieerd als de laatste waarneming vóór de eerste injectie met Xiapex in het voorafgaande fase 3-onderzoek (d.w.z. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 of AUX-CC-806).

<sup>b</sup> Referentie werd gedefinieerd als de laatste niet-ontbrekende waargenomen waarde na baseline van het voorafgaande fase 3-onderzoek (d.w.z. AUX-CC-802, AUX-CC-803, AUX-CC-804 of AUX-CC-806).

\* Opmerking: 29 proefpersonen werden van deze analyse uitgesloten. 9 proefpersonen kregen in de handel verkrijgbaar Xiapex, 2 proefpersonen hadden een penisimplantaat tijdens de uitvoering van het onderzoek zonder behandeling (AUX-CC-810) en 18 proefpersonen hadden voorafgaand een chirurgische ingreep ondergaan voor de behandeling van de ziekte van Peyronie.

\*\*Opmerking: 22 proefpersonen werden van deze analyse uitgesloten. 9 proefpersonen kregen in de handel verkrijgbaar Xiapex, 1 proefpersoon had een penisimplantaat tijdens de uitvoering van het onderzoek zonder behandeling (AUX-CC-810) en 12 proefpersonen hadden voorafgaand een chirurgische ingreep ondergaan voor de behandeling van de ziekte van Peyronie.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xiapex in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Peyronie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na toediening van ofwel één dosering van 0,58 mg Xiapex aan 16 patiënten met een contractuur van Dupuytren, of twee gelijktijdige injecties van 0,58 mg Xiapex in dezelfde hand bij 12 patiënten met contractuur van Dupuytren, werden vanaf 5 minuten tot 30 dagen na de injectie geen kwantificeerbare spiegels van Xiapex in het plasma gedetecteerd.

Na elk van de twee intralaesionale toedieningen, met een tussenperiode van 24 uur, met Xiapex 0,58 mg in de plaque van de penis bij 19 patiënten met de ziekte van Peyronie waren plasmagehaltes van AUX-I en AUX-II bij patiënten met kwantificeerbare gehalten (82% en 40% voor respectievelijk AUX-I en AUX-II) minimaal en kortstondig. De maximale individuele plasmaconcentraties van AUX-I en AUX-II waren respectievelijk < 29 ng/ml en < 71 ng/ml. Binnen 30 minuten na toediening waren alle plasmagehaltes onder de kwantificatiegrenzen. Er waren geen aanwijzingen van ophoping na twee opeenvolgende injecties met Xiapex die met een tussenperiode van 24 uur waren toegediend. Vijftien minuten na modellering van de plaque op dag 3 (d.w.z. 24 uur na injectie 2 op dag 2) had geen enkele patiënt kwantificeerbare plasmagehaltes.

### Distributie

Tot op heden zijn er bij de klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met een plaatselijke injectie van Xiapex in een streng veroorzaakt door de ziekte van Dupuytren of in de plaque van Peyronie geen aanwijzingen voor systemische toxiciteit gevonden.

### Biotransformatie

Xiapex is geen substraat voor cytochroom P450 of andere geneesmiddelmetaboliserende enzymatische routes en omdat er geen actieve metabolieten worden verwacht, zijn er geen metabolismeonderzoeken uitgevoerd.

### Eliminatie

Er zijn geen formele eliminatieonderzoeken uitgevoerd. Er treedt geen kwantificeerbare systemische blootstelling op na eenmalige injectie met Xiapex bij patiënten met een contractuur van Dupuytren, en slechts minimale en kortstondige systemische blootstelling bij patiënten met de ziekte van Peyronie.

### Speciale populatie

Aanpassing van de dosering is niet nodig voor speciale groepen patiënten, zoals ouderen, patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, mannen of vrouwen, of patiënten van een bepaald ras.

### Pediatrie patiënten

Xiapex is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar en er zijn dan ook geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Toxiciteit bij herhaalde dosering

In een onderzoek met een fase met een enkelvoudige dosis of een fase met herhaalde dosering van 61 dagen (3 keer per week om de 3 weken gedurende 5 cycli) van toediening van collagenase *clostridium histolyticum* in de penis bij honden bij blootstellingen die lager waren dan of gelijk waren aan de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/m<sup>2</sup>, waren er geen aanwijzingen van systemische toxiciteit.

### Reproductietoxiciteit

Wanneer Xiapex om de dag intraveneus aan mannelijke- en vrouwelijke ratten werd gegeven vóór cohabitatie en gedurende de paring en innesteling, zijn er geen effecten opgemerkt op de oestruscyclus, transport door de eileider, innesteling en ontwikkeling vóór de innesteling en/of libido of epididymale spermarijping bij intraveneuze doseringen tot 0,13 mg (ongeveer 11 keer de dosis bij de mens op een mg/m<sup>2</sup> basis). Er waren geen bijwerkingen wat betreft de vroege embryonale ontwikkeling (geen aanwijzingen voor teratogeniciteit) bij ratten. Bij dit onderzoek werd bij geen enkele dosering systemische toxiciteit waargenomen.

### Mutageniciteit

Collagenase *clostridium histolyticum* was niet mutageen bij *Salmonella typhimurium* (AMES-test) en was niet clastogeen bij zowel een *in vivo* micronucleustest met muizen als een *in vitro* chromosoom-aberratietest met humane lymfocyten.

### Carcinogeniciteit

Er zijn geen standaard twee jaar durende bioassays met knaagdieren verricht waarbij de werking van Xiapex werd onderzocht. Het carcinogene risico is derhalve niet bekend.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder

Sucrose

Trometamol

Zoutzuur 2,4% w/w (voor pH-aanpassing)

#### Oplosmiddel

Calciumchloridedihydraat

Natriumchloride

Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie, wordt onmiddellijk gebruik aangeraden. Gereconstitueerd Xiapex kan vóór toediening maximaal een uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) en maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. Indien men de gereconstitueerde oplossing gekoeld heeft bewaard, moet men deze gedurende ongeveer 15 minuten vóór gebruik op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) laten komen.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xiapex-poeder wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon (3 ml, type I-glas) met een rubberen stop, aluminium dichting en 'flip-off'-dop (polypropyleen).

Oplosmiddel: 3 ml oplossing geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon (5 ml, type I-glas) met een rubberen stop, aluminium dichting en 'flip-off'-dop (polypropyleen).

Verpakking met 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### Instructies voor gebruik en handelen

##### *Bereiding - Reconstitutieprocedure*

De injectieflacon met Xiapex en de injectieflacon met oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor reconstitutie moeten in de koelkast bewaard worden. Vóór gebruik moeten de injectieflacon die Xiapex bevat en de injectieflacon die het oplosmiddel voor oplossing voor reconstitutie bevat uit de koelkast worden gehaald en gedurende ten minste 15 minuten maar niet langer dan 60 minuten op kamertemperatuur worden gebracht. Elke injectieflacon van Xiapex en steriel oplosmiddel voor

restitutie mag slechts voor een enkele injectie worden gebruikt. Indien twee strengen van aangetaste gewrichten aan dezelfde hand tijdens een behandelbezoek moeten worden behandeld, moeten afzonderlijke injectieflacons en injectiespuiten worden gebruikt voor elke reconstitutie en injectie.

De volgende procedure voor reconstitutie moet worden gevolgd, waarbij een aseptische techniek moet worden toegepast.

1. Contractuur van Dupuytren: het gewricht dat moet worden behandeld (MP of PIP) dient te worden bevestigd, aangezien het oplosmiddel volume dat nodig is voor reconstitutie wordt bepaald door het type gewricht (bij een PIP-gewricht is een kleiner volume voor injectie nodig). Ziekte van Peyronie: het te behandelen gebied dient te worden bepaald en met een chirurgische markeerstift te worden aangeduid op de penis in erectie.
2. De kunststof 'flip-off'-dop dient van beide injectieflacons te worden verwijderd. Met een watten met steriele alcohol (er mogen geen andere ontsmettingsmiddelen worden gebruikt) dient de rubberen stop en het gebied daaromheen van de injectieflacon die Xiapex bevat en de injectieflacon die het oplosmiddel voor reconstitutie bevat, te worden schoongeveegd.
3. Uitsluitend het meegeleverde oplosmiddel voor reconstitutie mag worden gebruikt, omdat dit calcium bevat wat nodig is voor de werking van Xiapex. Met een steriele injectiespuit met schaalverdeling van 0,01 ml dient de juiste hoeveelheid meegeleverd oplosmiddel te worden opgezogen:

**Tabel 14. Benodigde volumes voor toediening**

<b>Te behandelen gebied</b>	<b>Oplosmiddel vereist voor reconstitutie</b>	<b>Injectievolume voor toediening van een dosis van 0,58 mg Xiapex†</b>
MP-gewrichten met Dupuytren	0,39 ml	0,25 ml
PIP-gewrichten met Dupuytren	0,31 ml	0,20 ml
Plaque van Peyronie	0,39 ml	0,25 ml

†NB: Het injectievolume voor toediening van een dosis van 0,58 mg is minder dan het totale volume van oplosmiddel dat voor reconstitutie wordt gebruikt.

4. Het oplosmiddel dient langzaam langs de zijkanten van de injectieflacon met het gevriesdroogde Xiapex-poeder te worden geïnjecteerd. De injectieflacon met de oplossing mag niet worden omgekeerd of geschud. De oplossing dient langzaam te worden gezwenkt, zodat alle gevriesdroogde poeder wordt opgenomen in de oplossing. De injectiespuit en naald die zijn gebruikt voor reconstitutie worden daarna verwijderd en weggegooid.
5. De oplossing dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuringen. De gereconstitueerde oplossing van Xiapex moet helder zijn. Als de oplossing deeltjes bevat, troebel is of verkleurd is, mag deze niet worden geïnjecteerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/671/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2011  
Datum van laatste verlenging: 18 januari 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Auxilium Pharmaceuticals, LLC  
102 Witmer Road, Horsham, PA 19044.  
VS

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal erop toezien dat alle artsen die naar verwachting Xiapex zullen voorschrijven/gebruiken, goed voorgelicht worden over de juiste toediening van het geneesmiddel en dat zij ervaring hebben in de diagnose en behandeling van de contractuur van Dupuytren en van de ziekte van Peyronie.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal, in overeenstemming met de bevoegde instanties in de lidstaten, vóór de introductie een voorlichtingsprogramma voor artsen implementeren om ervoor te zorgen dat het injecteren op de juiste wijze wordt uitgevoerd om het optreden van injectiegerelateerde bijwerkingen te minimaliseren en om hen te informeren over, met de behandeling samenhangende, verwachte en potentiële risico's.

Het voorlichtingsprogramma voor artsen zal uit de volgende belangrijke onderdelen bestaan:

- Injectietechniek en doseringsinterval.
  - De juiste volumina voor zowel de reconstitutie- als de injectieverschillen tussen de metacarpofalangeale (MP) en proximale interfalangeale (PIP) gewrichten voor contractuur van Dupuytren en voor plaque van de ziekte van Peyronie.
  - Herkenning en behandeling van ernstige immunologische reacties, met inbegrip van anafylaxie.
  - Informatie over de kans op bloedingen bij patiënten met stollingsstoornissen, waaronder patiënten die gelijktijdig anticoagulantia gebruiken.
  - Informatie over het potentiële risico van kruisreactiviteit met matrixmetalloproteïnase- (MMP), waaronder de ontwikkeling van het musculoskeletaal syndroom en de exacerbatie/initiatie van auto-immuunstoornissen.
  - Herinnering aan de noodzaak om bijwerkingen, inclusief medicatiefouten, te melden.
  - De noodzaak de patiënt op de hoogte te stellen van de met de behandeling samenhangende verschijnselen en symptomen en wanneer hulp van een zorgverlener moet worden ingeroepen.
  - De samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor de patiënt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos met 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xiapex 0,9 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
collagenase *clostridium histolyticum*

**2. GEHALTE AAN WERKZAME stof(fen)**

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,9 mg collagenase *clostridium histolyticum*

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Poeder: bevat sucrose, trometamol, zoutzuur  
Oplosmiddel: bevat calciumchloridedihydraat, natriumchloride, water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
1 injectieflacon met poeder  
1 injectieflacon met oplosmiddel

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor intralaesionaal gebruik

Reconstitueer voor gebruik met juiste volume  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor éénmalig gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Stockholm  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/671/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met Xiapex-poeder**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xiapex 0,9 mg poeder voor injectie  
collagenase *clostridium histolyticum*  
Intralesionaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon met oplosmiddel voor gebruik met Xiapex**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oplosmiddel voor Xiapex

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 ml

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Xiapex 0,9 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie** collagenase *clostridium histolyticum*

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xiapex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet bij u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xiapex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Xiapex wordt gebruikt voor de behandeling van twee verschillende aandoeningen: **contractuur van Dupuytren bij volwassen patiënten met een voelbare streng** en **ziekte van Peyronie bij volwassen mannen**.

##### **Contractuur van Dupuytren**

Dit is een ziekte waarbij uw vinger(s) naar binnen wordt/worden getrokken. Dit naar binnen getrokken worden van uw vinger(s) wordt een contractuur genoemd en wordt veroorzaakt door de abnormale vorming van een collageen bevattende streng onder uw huid. Een contractuur veroorzaakt voor veel mensen grote problemen bij het verrichten van alledaagse bezigheden, zoals autorijden, handen schudden, sporten, potjes openen, typen of voorwerpen vasthouden.

##### **Ziekte van Peyronie**

Dit is een aandoening waarbij volwassen mannen een voelbare 'plaque' en een kromstand van hun penis hebben. De ziekte kan leiden tot een verandering in de vorm van de penis in erectie als gevolg van de abnormale ophoping van littekenweefsel, plaque genoemd, in de elastische vezels van de penis. De plaque kan een rechte erectie verhinderen omdat de plaque niet zo elastisch is als de rest van de penis. Mannen met de ziekte van Peyronie kunnen een erectie hebben die krom of gebogen is.

De werkzame stof in Xiapex is collagenase *clostridium histolyticum* en dit collageen wordt geproduceerd door gebruik te maken van het micro-organisme *Clostridium histolyticum*. Xiapex wordt door uw arts in de streng in uw vinger/hand of plaque in uw penis geïnjecteerd. Het middel breekt het collageen in de streng of de plaque af.

Voor de ziekte van Dupuytren breekt Xiapex het collageen af dat de streng vormt en hiermee wordt de contractuur volledig of gedeeltelijk losgemaakt en kan (kunnen) uw vinger(s) meer worden gestrekt. Voor de ziekte van Peyronie breekt Xiapex het collageen af in de plaque die ertoe leidt dat uw penis in erectie krom is. Dit kan helpen de vroeger gebogen erectie rechter te maken en ervoor zorgen dat u minder last heeft van uw ziekte. De vermindering van de kromstand die wordt bereikt, zal van persoon tot persoon variëren.



## 2. Wanneer mag dit middel niet bij u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag dit middel niet bij u worden toegediend?

- U bent allergisch voor collagenase *clostridium histolyticum* of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Voor de ziekte van Peyronie, indien bij de behandeling van uw plaque de urinebuis (urethra genoemd) waar uw urine doorgaat, betrokken is.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt.

### Allergische reacties

Ernstige allergische reacties kunnen optreden bij patiënten die Xiapex krijgen, omdat het eiwitten bevat die vreemd zijn voor het menselijk lichaam.

### Bel onmiddellijk uw arts als u een van deze symptomen van een allergische reactie heeft na een injectie met Xiapex:

- galbulten
- gezwollen gezicht
- ademhalingsproblemen
- pijn op de borst

De kans op een ernstige allergische reactie of het ontwikkelen van musculoskeletaal syndroom na herhaald gebruik van Xiapex kan niet worden uitgesloten. Symptomen van het musculoskeletaal (de spieren en het skelet betreffende) syndroom kunnen zijn gewrichts- of spierpijn, stijfheid van de schouder, zwelling van de hand, bindweefselwoekering in de handpalmen, dikker worden van de pezen of het verschijnen van knobbeltjes in uw pezen. Als u een van deze symptomen opmerkt, dient u uw arts hierover in te lichten.

Zorg **voordat dit geneesmiddel aan u wordt gegeven** dat uw arts hiervan op de hoogte is:

- als u een allergische reactie heeft gehad op een eerdere injectie met Xiapex.
- als u in het verleden problemen met uw normale bloedstolling hebt gehad of als u geneesmiddelen gebruikt die de normale bloedstolling helpen controleren (bekend als antistollingsmiddelen);
- als u momenteel antistollingsmiddelen gebruikt mag u binnen 7 dagen na de laatste dosis van uw antistollingsmiddel geen Xiapex krijgen; U mag wel dagelijks maximaal 150 mg acetylsalicylzuur (een stof die in veel antistollingsmiddelen zit) gebruiken.

### Indien u wordt behandeld voor een contractuur van Dupuytren

Dit geneesmiddel mag uitsluitend door uw arts worden geïnjecteerd in de collageenstreng in uw hand. Uw arts zal dit voorzichtig doen om te vermijden dat hij/zij in een pees, zenuw of bloedvat injecteert. Onjuiste toediening in een pees, zenuw of bloedvat kan een bloeding of schade tot gevolg hebben en mogelijk permanent letsel aan deze weefsels. Als uw te behandelen streng vastzit aan de huid, is er een verhoogd risico dat uw huid openbarst of openscheurt tijdens de vingerstrekprocedure na de injectie van Xiapex.

Ernstig letsel zoals een necrotische vinger of een gebroken vinger kunnen leiden tot verlies van de vinger of delen van de vinger. Vertel het uw arts, voordat er een vingermanipulatieprocedure wordt uitgevoerd, indien u een aandoening heeft die uw botten aantast, zoals osteopenie of osteoporose. Neem direct contact op met uw arts als u zich zorgen maakt over toenemende pijn of verschijnselen in de vingers na de behandeling.

Vertel het uw arts als u eerder Xiapex toegediend heeft gekregen of als u eraan denkt om Xiapex te laten toedienen voor het behandelen van een aandoening die ziekte van Peyronie wordt genoemd. Deze

aandoening treft volwassen mannen die een voelbare 'plaque' en een kromstand van hun penis in erectie hebben.

### **Indien u wordt behandeld voor de ziekte van Peyronie**

Dit geneesmiddel mag uitsluitend door uw arts worden geïnjecteerd in de plaque in uw penis.

### **Fractuur van de penis (ruptuur van het corpus) of ander ernstig letsel van de penis**

Toediening van een injectie van Xiapex kan leiden tot schade aan de buisjes in uw penis die zwellichamen worden genoemd. Na behandeling met Xiapex kan een van deze buisjes breken tijdens een erectie. Dit wordt ruptuur van het corpus of fractuur van de penis genoemd.

Na behandeling met Xiapex kunnen ook bloedvaten in uw penis openknappen, waardoor zich bloed ophoopt onder de huid (wat hematoom wordt genoemd).

Symptomen van fractuur van de penis (ruptuur van het corpus) of ander ernstig letsel van uw penis kunnen de volgende zijn:

- een knappend geluid of gevoel in een penis in erectie
- plotseling geen erectie meer kunnen behouden
- pijn in uw penis
- paarsblauwe plek op en zwelling van uw penis
- problemen bij het plassen of bloed in de urine

**Bel onmiddellijk uw arts als u een van de symptomen van een fractuur van de penis of ernstig letsel aan uw penis heeft die hierboven worden vermeld, aangezien deze een chirurgische interventie kunnen vereisen.**

**U mag geen geslachtsgemeenschap hebben of andere seksuele handelingen uitvoeren gedurende ten minste 4 weken** na de tweede injectie van een behandelingscyclus met Xiapex en tot de pijn en zwelling verdwenen zijn, en wees voorzichtig wanneer de seksuele activiteit wordt hervat.

Vertel het uw arts als u eerder Xiapex toegediend heeft gekregen of als u eraan denkt om Xiapex te laten toedienen voor het behandelen van een aandoening die contractuur van Dupuytren wordt genoemd. Bij deze aandoening wordt een streng gevormd in het weefsel in de handpalm en dit leidt ertoe dat een of meer vingers naar de handpalm toe buigen, zodat ze niet meer recht kunnen komen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Er is geen relevante toepassing van Xiapex bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0-18 jaar voor de behandeling van een contractuur van Dupuytren of de ziekte van Peyronie.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xiapex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden (bekend als antistollingsmiddelen), afgeleide producten van antrachinon, bepaalde antibiotica die gebruikt worden om infecties te behandelen (tetracyclines en antracyclines/antrachinolonen). Er zijn geen bekende wisselwerkingen met het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen voor erectiestoornissen en behandeling met Xiapex.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

#### *Contractuur van Dupuytren*

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van Xiapex bij zwangere vrouwen en het gebruik van Xiapex tijdens de zwangerschap wordt dan ook afgeraden. De behandeling dient te worden uitgesteld tot na de zwangerschap.

Er is geen ervaring met het gebruik van Xiapex bij vrouwen die borstvoeding geven, het gebruik van Xiapex in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, wordt dan ook afgeraden.

### *Ziekte van Peyronie*

Deze aandoening komt niet voor bij vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u onmiddellijk na een injectie met Xiapex last heeft van duizeligheid, gevoelloosheid of veranderde gewaarwording, en hoofdpijn, moet u potentieel gevaarlijke bezigheden vermijden, zoals autorijden of machines bedienen, totdat deze effecten verdwenen zijn of totdat u advies van uw arts heeft gekregen.

Zwelling en pijn kunnen het gebruik van de behandelde hand belemmeren bij de ziekte van Dupuytren.

### **Xiapex bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe wordt dit middel gebruikt?**

Alleen artsen die voldoende getraind zijn in het correcte gebruik van Xiapex en die ervaring hebben met het behandelen van de ziekte van Dupuytren of de ziekte van Peyronie mogen u de behandeling geven.

U krijgt Xiapex toegediend met een injectie, rechtstreeks in het gebied dat er de oorzaak van is dat uw vinger/penis buigt (intralaesionale injectie). Uw arts voert alle injecties met Xiapex uit.

De aanbevolen dosering van uw voorgeschreven geneesmiddel is 0,58 mg.

### **Contractuur van Dupuytren**

Het totale volume van de injectie is afhankelijk van het gewricht dat wordt behandeld. Uw arts zal zorgvuldig een gebied selecteren waar de collageenstreng het best bereikbaar is en zal vervolgens de injectie toedienen in de streng.

Na de injectie brengt uw arts een verband aan op uw hand. U moet de behandelde vinger een dag lang zo min mogelijk bewegen en het komt voor dat de vinger bij sommige patiënten zich vanzelf strekt. Buig of strek de vinger(s) van de behandelde hand pas als uw arts daarom verzoekt. Probeer op geen enkel moment zelf de streng te breken. De hand waarin de injectie is toegediend moet tot de dag na de vingerstrekprocedure zoveel mogelijk omhoog worden gehouden.

Uw arts zal u vragen om ongeveer 24-72 uur na de injectie terug te komen om te proberen uw vinger (gedeeltelijk) te strekken. Nadat uw vinger (gedeeltelijk) is gestrekt, brengt uw arts een spalk aan die u tot 4 maanden 's nachts moet dragen.

Als uw vinger tijdens een controlebezoek aan uw arts nog steeds niet gestrekt kan worden dan zijn mogelijk aanvullende behandelingen met Xiapex nodig. De eventuele volgende behandeling vindt dan ongeveer 4 weken na de eerste behandeling plaats. Met tussenpozen van ongeveer 4 weken kan tot 3 keer per streng een injectie worden toegediend en een vingerstrekprocedure worden verricht. Tijdens een behandelbezoek kunnen injecties worden toegediend in maximaal twee strengen of twee aangetaste gewrichten in dezelfde hand. Als de ziekte heeft geleid tot meervoudige contracturen, kunnen bijkomende strengen worden behandeld tijdens andere behandelbezoeken met een tussenperiode van ongeveer 4 weken, te bepalen door de arts.

Vergeet niet uw arts te vragen wanneer u na behandeling met Xiapex weer normale bezigheden mag verrichten. Totdat uw arts u toestemming geeft om de vinger weer normaal te belasten, wordt aangeraden om deze te ontzien. Uw arts raadt u mogelijk aan om gedurende enkele maanden een aantal keer per dag een reeks vingerstrek- en vingerbuigoefeningen te doen.

Ervaring in klinische studies met Xiapex is momenteel beperkt tot maximaal 3 injecties per streng en tot een totaal van maximaal 8 injecties in de handen.

## Ziekte van Peyronie

Uw arts zal Xiapex injecteren in de plaque die er de oorzaak van is dat uw penis kromstaat.

- Xiapex wordt gegeven als onderdeel van een behandelingscyclus. In elke behandelingscyclus krijgt u één injectie met Xiapex, waarna een tweede injectie op een andere dag volgt (1 tot 3 dagen later).
- Na elke injectie met Xiapex is het mogelijk dat uw penis met een verband wordt omzwachteld. Uw arts zal u vertellen wanneer u het verband mag verwijderen.
- Eén tot drie dagen na de tweede injectie met Xiapex in een behandelingscyclus moet u naar uw arts terugkomen voor een handmatige procedure om uw penis te helpen rekken en rechtmaken. Uw arts zal u vertellen wanneer u daarvoor moet terugkomen.
- Uw arts zal u tonen hoe u voorzichtig uw penis op de juiste manier kunt rekken en rechtmaken. Zie voor meer informatie “**Instructies over het voorzichtig rekken van uw penis**” en “**Instructies over het voorzichtig rechtmaken van uw penis**” aan het einde van de bijsluiter.
- **U mag uw penis alleen voorzichtig rekken wanneer u geen erectie heeft.** U moet uw penis 3 keer per dag gedurende 6 weken na elke behandelingscyclus voorzichtig rekken.
- **U mag uw penis alleen voorzichtig rechtmaken als u een erectie heeft die optreedt zonder enige seksuele activiteit (spontane erectie).** U moet uw penis 1 keer per dag gedurende 6 weken na elke behandelingscyclus voorzichtig rechtmaken.
- Uw arts zal u na elke behandelingscyclus vertellen wanneer u opnieuw seksueel actief mag zijn.
- Uw arts zal u ook vertellen wanneer u moet terugkomen als er meer behandelingscycli nodig zijn.

Ervaring in klinische studies met Xiapex is momenteel beperkt tot vier behandelingscycli, waarbij in totaal 8 injecties kunnen worden toegediend in de plaque die de kromstand veroorzaakt.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u problemen heeft om uw penis te rekken of recht te maken, of als u pijn heeft of zich andere zorgen maakt.

### Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Aangezien dit geneesmiddel door uw arts aan u wordt toegediend, is het zeer onwaarschijnlijk dat u een onjuiste dosis krijgt. In het onwaarschijnlijke geval dat uw arts een hogere dan de aanbevolen dosis toedient, kan het zijn dat de mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen") in ernstigere mate optreden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Allergische reactie

Ernstige allergische reactie is soms gemeld (1 geval). Neem onmiddellijk contact op met een arts als u tekenen of symptomen van een ernstige allergische reactie ervaart, bijvoorbeeld roodheid of uitslag over een groot gebied, zwelling, dichtgeknepen keel of ademhalingsproblemen. **U mag geen Xiapex krijgen** als u weet dat u ooit een ernstige allergische reactie hebt gehad op collagenase of een andere stof van dit geneesmiddel.

### Contractuur van Dupuytren

De meeste bijwerkingen die optraden bij de klinische onderzoeken waren licht tot matig van ernst en bleven beperkt tot de behandelde hand.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Xiapex, toegediend in maximaal twee strengen of gewrichten per behandelbezoek:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):

- reacties op de injectieplaats, zoals bloeding, pijn, zwelling, gevoeligheid en blauwe plekken
- jeuk in de hand
- pijnlijk gevoel in de hand, pols of arm
- gezwollen of vergrote klieren bij de elleboog of onder de arm
- zwelling in de hand of arm

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):

- reacties op de injectieplaats, zoals pijn, warmte, zwelling, blaarvorming, roodheid van de huid en/of huiduitslag
- huidwond op de injectieplaats
- huidwond, bloedblaar
- pijnlijke klieren bij de ellebogen of onder de arm
- gezwollen en pijnlijk gewricht
- branderig gevoel, gedeeltelijk gevoelsverlies, prikkelingen en tintelingen, of gevoelloosheid
- duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid
- verhoogde transpiratie

**Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen):

- ruptuur van een pees, ligamentletsel
- lage aantal bloedplaatjes
- zwelling van een ooglid
- allergische reactie
- chronische pijn
- ongemak, letsel, verlamming van een arm of been
- beven/trillen, verhoogde gevoeligheid voor prikkels
- flauwvallen
- braken, diarree, pijn in de bovenbuik
- uitslag, eczeem
- stijve, knarsende gewrichten
- spierspasme, spierzwakte, musculoskeletale stijfheid of ongemak
- pijnlijk gevoel in de lies, schouder, borstwand of nek
- zwelling
- koorts, algemene pijn, ongemak, vermoeidheid, het warm hebben, malaise, griepachtige ziekte
- koude-intolerantie van de behandelde vingers
- reacties op de injectieplaats, waaronder loslaten van de huid, verkleuring van de huid, infectie, pijn, strakgespannen huid, gevoelloosheid, irritatie of knobbeltjes, korst, wond
- verhoogde leverenzymen
- agitatie, desoriëntatie, prikkelbaarheid, rusteloosheid, slaapproblemen
- kortademigheid, hyperventilatie
- ontsteking van de lymfeklieren (lymfadenitis), ontsteking van lymfevaten (lymfangitis), die leidt tot een warme, gevoelige, rode verkleuring van de huid met zwelling aan de randen, gewoonlijk vergezeld van een rode streep en vergrote lymfeklieren.

**Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is**

- gebroken vinger
- verlies van de vinger of delen van de vinger

## Ziekte van Peyronie

### Fractuur van de penis (ruptuur van het corpus) of ander ernstig letsel van de penis

Fractuur van de penis (ruptuur van het corpus) of ander ernstig letsel van de penis is soms voorgekomen.

### Bel onmiddellijk uw arts als u een van de symptomen van een fractuur van de penis of ander

**ernstig letsel aan uw penis heeft, namelijk:** een knappend geluid of gevoel in een penis in erectie, plotseling geen erectie meer kunnen behouden, pijn in uw penis, paarsblauwe plek op en zwelling van uw penis, problemen bij het plassen of bloed in de urine, een ophoping van bloed onder de huid op de injectieplaats.

De meeste bijwerkingen die optraden in de klinische onderzoeken waren licht tot matig van ernst en de meeste verdwenen binnen 2 weken na de injectie.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij Xiapex:

### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):

- blauwe plek op of zwelling van de penis en pijn in de penis
- een kleine ophoping van bloed onder de huid op de injectieplaats

### Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):

- reacties op de injectieplaats, zoals een blaar, zwelling, jeuk of een hard verhoogd gebied onder de huid
- pijn op de injectieplaats en boven de penis
- blaar of roodheid/verkleuring van de penis
- genitale jeuk
- pijnlijke erectie, pijn bij geslachtsgemeenschap en erectiele disfunctie

### Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen):

- pijnlijke lymfeklieren en gezwollen lymfeklieren
- verhoogd aantal witte bloedcellen
- snelle hartslag
- oorsuizingen
- opgezwollen buik
- constipatie
- het warm hebben
- uitslag op de injectieplaats
- koorts
- zwakte
- koude rillingen
- griepachtige ziekte
- vocht dat uit een blaar op de penis lekt
- gevoeligheid
- allergische reactie
- schimmelinfectie van de huid
- infectie
- infectie van de bovenste luchtwegen
- snee in de huid
- open wond
- ophoping van bloed buiten een bloedvat op het scrotum
- gewrichtsletsel
- knappend geluid/gevoel, hetgeen wijst op een fractuur van de penis
- suikergehalte in het bloed verhoogd
- verhoogde bloeddruk
- waterophoping

- rugpijn
- pijn en ongemak in de lies
- verdikking nabij het ligament bij de basis van de penis
- gevoeligheid in het ligament bij de basis van de penis
- hoofdpijn
- duizeligheid
- onaangename smaak
- abnormaal gevoel
- branderig gevoel
- toegenomen/afgenomen gevoeligheid voor stimuli op gewaarwordingen
- abnormale dromen
- depressie
- seks vermijden
- pijn bij het plassen/meer plassen
- littekenweefsel in de penis
- penisaandoening
- verergering van ziekte van Peyronie
- seksuele disfunctie
- roodheid, zwelling en pijn van het scrotum
- genitaal ongemak en genitale blauwe plek
- bekkenpijn
- minder grote penis
- vorming van een bloedklonter in de ader van de penis
- hoesten
- klein gebied met een ontsteking
- nachtelijk zweten
- zweertje op de huid van de penis
- huiduitslag met roodheid
- huidaandoening/huidirritatie
- ophoping van bloed buiten de bloedvaten
- blauwe plek
- aandoening van de lymfevaten
- oppervlakkige aderontsteking

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe wordt dit middel bewaard?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts mag dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum gebruiken. Die datum is te vinden op de doos en het injectieflaconetiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast bij 2 °C-8 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Nadat het geneesmiddel is gereconstitueerd wordt aangeraden dit onmiddellijk te gebruiken. Gereconstitueerd Xiapex kan vóór toediening maximaal een uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. In de koelkast bewaarde

gereconstitueerde oplossing moet gedurende ongeveer 15 minuten vóór gebruik op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) worden gebracht.

Uw arts mag Xiapex niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing verkleurd is of deeltjes bevat. De oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen klontjes, vlokken of deeltjes bevatten.

Uw arts zorgt ervoor dat Xiapex op de juiste wijze wordt bewaard, gehanteerd en weggegooid. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is collagenase *clostridium histolyticum*. Elke injectieflacon Xiapex bevat 0,9 mg collagenase *clostridium histolyticum*.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, trometamol en zoutzuur 2,4% g/g (voor aanpassing van de pH).
- Het oplosmiddel bevat calciumchloridedihydraat, natriumchloride en water voor injecties.

### Hoe ziet Xiapex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xiapex is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het witte, gevriesdroogde poeder wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon (3 ml, type I-glas) met een rubberen stop, aluminium dichting en kunststof 'flip-off'-dop.

Het oplosmiddel dat wordt gebruikt om het poeder op te lossen, is een heldere, kleurloze vloeistof. 3 ml oplossing wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon (5 ml, type I-glas) met een rubberen stop, aluminium dichting en kunststof 'flip-off'-dop.

Xiapex wordt geleverd in een verpakking met 1 injectieflacon Xiapex-poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Zweden

Fabrikant  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Zweden

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.



-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## Instructies voor gebruik en handelen

### Contractuur van Dupuytren

#### 1. Bereiding - Reconstitutieprocedure

De injectieflacon met één dosering Xiapex en de injectieflacon met één dosering oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor reconstitutie moeten in de koelkast bewaard worden.

1. Neem vóór gebruik de injectieflacon met het gevriesdroogde Xiapex-poeder en de injectieflacon met het verdunningsmiddel voor reconstitutie uit de koelkast en laat de twee injectieflacons gedurende ten minste 15 minuten, maar niet langer dan 60 minuten, op kamertemperatuur staan. Controleer de injectieflacon met Xiapex visueel. De cake van gevriesdroogd poeder moet intact en wit van kleur zijn.
2. Controleer welk gewricht moet worden behandeld (metacarpofalangeale [MP] of proximale interfalangeale [PIP]), want het volume van het oplosmiddel dat nodig is voor reconstitutie wordt bepaald door het type gewricht (bij een PIP-gewricht is een kleiner volume voor injectie nodig).
3. Veeg, na het verwijderen van de 'flip-off'-dop van beide injectieflacons, met een watje met steriele alcohol (er mogen geen andere ontsmettingsmiddelen worden gebruikt) en met gebruikmaking van een aseptische techniek de rubberen stop en het gebied daaromheen van de injectieflacon die Xiapex bevat en de injectieflacon die het verdunningsmiddel voor reconstitutie bevat schoon.
4. Gebruik uitsluitend het meegeleverde verdunningsmiddel voor reconstitutie; het verdunningsmiddel bevat calcium dat nodig is voor de werking van Xiapex.
5. Gebruik een injectiespuit van 1 ml met een schaalverdeling van 0,01 ml en een naald met een diameter van 27 gauge en een lengte van 12-13 mm (niet meegeleverd), en zuig het juiste volume van het **meegeleverde verdunningsmiddel** op:
  - **0,39 ml oplosmiddel voor een streng die een MP-gewricht bij een contractuur van Dupuytren heeft aangetast**
  - **0,31 ml oplosmiddel voor een streng die een PIP-gewricht bij een contractuur van Dupuytren heeft aangetast**
6. Injecteer het verdunningsmiddel langzaam langs de zijkanten van de injectieflacon met het gevriesdroogde poeder van Xiapex. Keer de injectieflacon niet om en schud de oplossing ook niet. Zwenk de oplossing langzaam, zodat alle gevriesdroogde poeder wordt opgenomen in de oplossing.
7. De gereconstitueerde Xiapex-oplossing kan vóór toediening maximaal één uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) en maximaal 4 uur in de koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. In de koelkast bewaarde gereconstitueerde Xiapex-oplossing moet gedurende ongeveer 15 minuten vóór gebruik weer op kamertemperatuur komen.
8. Gooi de injectiespuit en naald die voor de reconstitutie zijn gebruikt en de injectieflacon van het verdunningsmiddel weg.

9. Wanneer tijdens een behandelbezoek twee injecties in dezelfde hand worden toegediend, gebruik dan een nieuwe injectiespuit en een afzonderlijke injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (met 0,58 mg Xiapex) voor de tweede injectie. Herhaal stap 1 tot en met 8.

## 2. Het te behandelen gebied bepalen

1. Bepaal vóór elke behandelingscyclus het te behandelen gebied als volgt: Controleer welk gewricht moet worden behandeld (metacarpofalangeale [MP] of proximale interfalangeale [PIP]), want het volume van het oplosmiddel dat nodig is voor reconstitutie wordt bepaald door het type gewricht (bij een PIP-gewricht is een kleiner volume voor injectie nodig).

## 3. Injectieprocedure

Toediening van een lokaal anestheticum voorafgaande aan de injectie van Xiapex wordt afgeraden, want dit kan de juiste plaatsing van de injectie belemmeren.

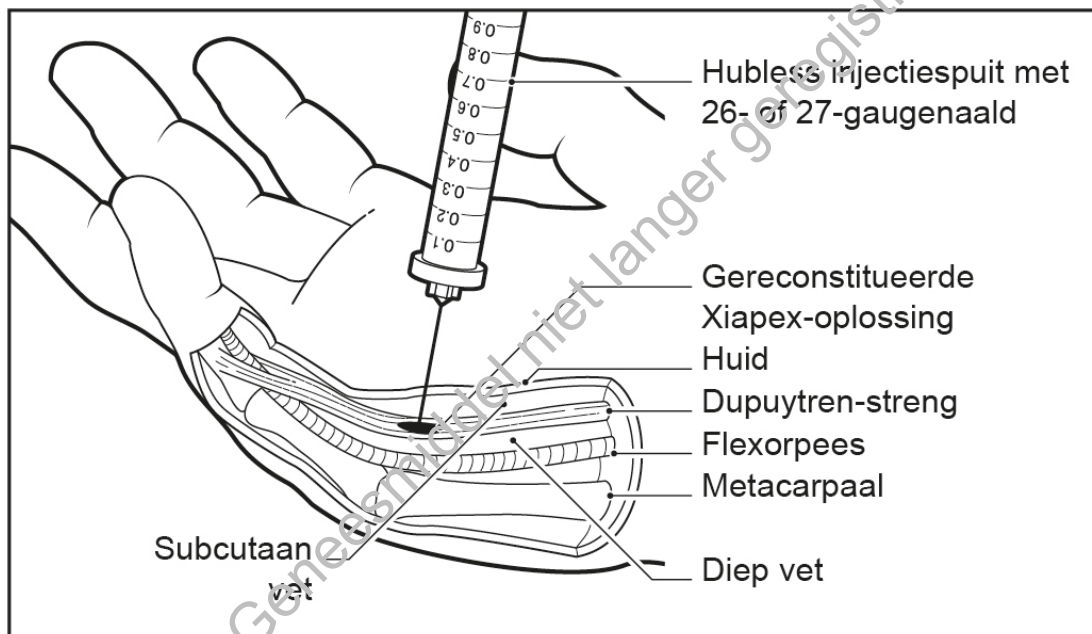
1. De gereconstitueerde Xiapex-oplossing moet helder zijn. Controleer de oplossing vóór toediening visueel op vreemde deeltjes en verkleuring. Als de oplossing deeltjes bevat, troebel is of verkleurd is, mag de gereconstitueerde oplossing niet worden geïnjecteerd.
2. Herbevestig de te behandelen streng. De gekozen plaats voor injectie moet het gebied zijn waar de streng maximaal gescheiden is van de onderliggende flexorpees en waar de huid niet stevig aan de streng vastzit.
3. Wanneer tijdens een behandelbezoek twee injecties in dezelfde hand worden toegediend, begin dan met de aangetaste vinger die zich zo dicht mogelijk bij de ulna bevindt en ga dan door in de richting van de radius (bijvoorbeeld van de pink naar de wijsvinger). Begin binnen elke vinger met het aangetaste gewricht dat zich zo ver mogelijk proximaal van de vinger bevindt en ga dan door in distale richting (bijvoorbeeld van MP naar PIP). Volg voor elke injectie stap 4 tot en met 10.
4. Breng een ontsmettingsmiddel aan op de plaats van injectie en laat de huid opdrogen.
5. Zuig met een nieuwe, steriele, hubless injectiespuit met 0,01 ml schaalverdeling en een permanent aangebrachte naald met een diameter van 26 of 27 gauge en een lengte van 12 of 13 mm (wordt niet meegeleverd) de **juiste hoeveelheid gereconstitueerde oplossing** op voor een 0,58 mg dosering van Xiapex die nodig is voor de injectie.
  - **0,25 ml gereconstitueerd Xiapex voor een streng die een MP-gewricht heeft aangetast, of**
  - **0,20 ml gereconstitueerd Xiapex voor een streng die een PIP-gewricht heeft aangetast.**
6. Wees voorzichtig met strengen die dicht bij het PIP-flexorplooi gebied liggen. Bij het injecteren in een streng die een PIP-gewricht van de vijfde vinger (pink) heeft aangetast, moet dit zo dicht mogelijk bij de plooi tussen vinger en handpalm gebeuren en moet de naald niet dieper dan 2 tot 3 mm worden ingebracht. Injecteer voor PIP-gewrichten niet verder dan 4 mm distaal van de plooi tussen vinger en handpalm.
7. Fixeer met uw niet-dominante hand de te behandelen hand van de patiënt en houd tegelijkertijd de streng onder spanning. Plaats met uw dominante hand de naald in de streng, waarbij u ervoor moet zorgen dat de naald in de streng blijft. Vermijd dat de naaldpunt helemaal door de streng heen wordt gestoken om het risico dat Xiapex in andere weefsels dan de streng wordt geïnjecteerd tot een minimum te beperken. Als u na het plaatsen van de naald vreest dat de naald zich mogelijk in de flexorpees bevindt, pas dan enige passieve beweging van het distale interfalangeale gewricht (DIP-gewricht) toe. Indien wordt vermoed dat de naald in een pees is ingebracht of als de patiënt paresthesie ervaart, moet u de naald terugtrekken en opnieuw in de

streng plaatsen. Als de naald zich op de juiste plaats bevindt, zal er enige weerstand worden gevoeld tijdens de injectieprocedure. Zie Afbeelding 1 hieronder voor een illustratie van de injectietechniek.

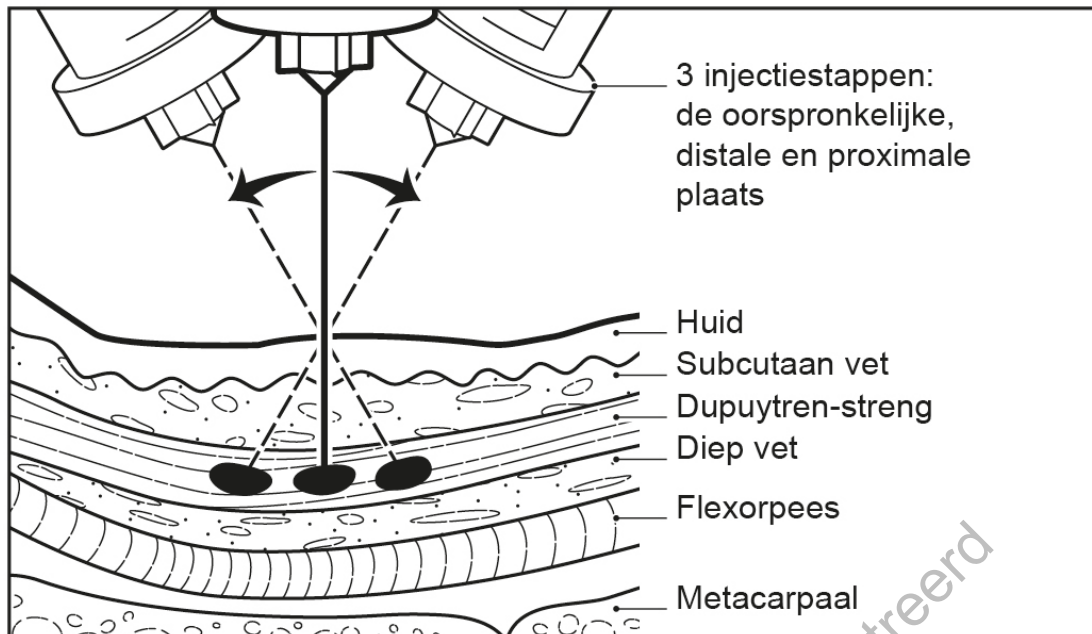
8. Nadat u hebt gecontroleerd of de naald zich correct in de streng bevindt, injecteert u ongeveer een derde van de dosering.
9. Trek de naaldpunt vervolgens uit de streng en breng deze ongeveer 2 à 3 mm distaal van de oorspronkelijke injectieplaats weer in de streng in en injecteer nogmaals een derde van de dosering. Houd hierbij de naaldpunt te allen tijde onder de huid.
10. Trek de naaldpunt vervolgens opnieuw uit de streng en breng deze nu ongeveer 2 à 3 mm proximaal van de oorspronkelijke injectieplaats weer in de streng in en injecteer de overblijvende portie van de dosering in de streng. Houd hierbij de naaldpunt te allen tijde onder de huid. (zie Afbeelding 2)

Afbeeldingen 1 en 2 hieronder zijn uitsluitend bedoeld voor illustratieve doeleinden en zijn mogelijk niet representatief voor de precieze locatie van anatomische structuren bij een individuele patiënt.

**Afbeelding 1: Illustratie van de injectietechniek.**



**Afbeelding 2: Injectie van Xiapex in de streng in drie stappen.**



11. Wikkel een zacht, dik gaasverband om de behandelde hand van de patiënt.
12. Gooi het ongebruikte deel van de gereconstitueerde oplossing en oplosmiddel na injectie weg. Bewaar, meng of gebruik geen injectieflacons die ongebruikte gereconstitueerde oplossing of oplosmiddel bevatten.
13. Patiënten dienen de volgende instructies te krijgen:
  - Om extravasatie van Xiapex uit de streng te voorkomen, mogen de vingers van de hand waarin de injectie is toegediend pas worden gebogen of gestrekt als de vingerstrekprocedure is voltooid.
  - Probeer op geen enkel moment zelf de streng te breken.
  - Houd de hand waarin de injectie is toegediend tot de dag na de vingerstrekprocedure zoveel mogelijk omhoog.
  - Neem onmiddellijk contact op met de arts als er aanwijzingen zijn voor een infectie (bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, toenemende roodheid of vochtophoping) of als de vinger moeilijk gebogen kan worden nadat de zwelling is verminderd (symptoom van peesruptuur).
  - Ongeveer 24-72 uur na elke injectie moet de patiënt bij zijn/haar arts langsgaan voor een onderzoek van de behandelde hand en mogelijk een vingerstrekprocedure om disruptie van de streng te faciliteren.

#### **4. Vingerstrekprocedure**

1. Stel tijdens het controlebezoek ongeveer 24-72 uur na de injectie vast of de contractuur is verdwenen. Als deze niet is verdwenen, zal een passieve vingerstrekprocedure uitgevoerd worden om te proberen de structuur van de streng te verstoren.
2. Indien strengen van twee aangetaste gewrichten in één vinger werden behandeld, voer dan de vingerstrekprocedure uit op de streng die het MP-gewricht aantast voordat de procedure wordt uitgevoerd op de streng die het PIP-gewricht aantast.
3. Indien nodig kan de vingerstrekprocedure onder plaatselijke verdoving worden verricht.
4. Zorg dat de pols van de patiënt in de gebogen stand staat en pas belasting toe op de behandelde streng door de vinger ongeveer 10 à 20 seconden met matige kracht te strekken. Zorg dat het

MP-gewricht in de gebogen stand staat wanneer de vingerstrekprocedure wordt uitgevoerd bij een streng die het PIP-gewricht heeft aangetast.

5. Als de eerste vingerstrekprocedure geen disruptie van de streng tot gevolg heeft, kan een tweede of derde poging worden gedaan met tussenpozen van 5 à 10 minuten. Het wordt afgeraden om meer dan drie strekpogingen te doen per aangetast gewricht.
6. Als de streng na 3 strekpogingen per streng nog niet is onderbroken, kan een controlebezoek worden gepland dat ongeveer 4 weken na de injectie plaatsvindt. Als de streng ook tijdens dat bezoek niet verdwenen blijkt te zijn, kan een aanvullende injectie en vingerstrekprocedure worden verricht.
7. Nadat de vingerstrekprocedure(s) is/zijn verricht en bij de patiënt een spalk is aangelegd (met het behandelde gewricht in maximaal gestrekte stand), dient de patiënt de volgende instructies te worden gegeven:
  - Ontzie de behandelde hand en belast deze pas weer normaal als u daar toestemming voor krijgt.
  - Draag de spalk 's nachts tot 4 maanden.
  - Voer gedurende enkele maanden enkele keren per dag een reeks vingerbuig- en vingerstrekoefeningen uit.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

---

**De volgende informatie is uitsluitend bedoeld voor patiënten met de ziekte van Peyronie:**

#### **Instructies over het voorzichtig rekken van uw penis**

**Rek uw penis voorzichtig 3 keer per dag. U mag uw penis alleen rekken als uw penis niet hard is (niet in erectie is).**

- Houd met één hand de top van uw penis met uw vingers vast. Houd met de andere hand de basis van uw penis vast met de vingers (zie afbeelding 3).
- Trek uw penis voorzichtig van uw lichaam weg tot zijn volledige lengte en houd dit gedurende 30 seconden zo vast.
- Laat de top van uw penis los en laat uw penis weer zijn normale lengte aannemen.

Afbeelding 3: Illustratie voor het rekken van uw penis



#### **Instructies over het voorzichtig rechtmaken van uw penis**

**Maak eenmaal per dag uw penis voorzichtig recht. Maak uw penis alleen maar recht als u een erectie heeft die optreedt zonder enige seksuele activiteit (spontane erectie). Wanneer u uw penis buigt, zou dit geen pijn of ongemak mogen veroorzaken.**

- Houd met één hand uw penis vast. Buig met uw andere hand uw penis voorzichtig in de tegenovergestelde richting van de kromming (zie afbeelding 4). Houd de penis 30 seconden lang in deze rechttere positie en laat hem dan los.

Afbeelding 4: Illustratie voor het rechtmaken van uw penis



-----  
**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

## **Instructies voor gebruik en handelen**

### **Ziekte van Peyronie**

#### **1. Bereiding - Reconstitutieprocedure**

De injectieflacon met één dosis Xiapex en de injectieflacon met één dosis oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor reconstitutie moeten in de koelkast bewaard worden.

- a) Neem vóór gebruik de injectieflacon met het gevriesdroogde Xiapex-poeder en de injectieflacon met het verdunningsmiddel voor reconstitutie uit de koelkast en laat de twee injectieflacons gedurende ten minste 15 minuten, maar niet langer dan 60 minuten, op kamertemperatuur staan. Controleer de injectieflacon met Xiapex visueel. De cake van gevriesdroogd poeder moet intact en wit van kleur zijn.
- b) Veeg, na het verwijderen van de 'flip-off'-dop van beide injectieflacons, met een watje met steriele alcohol (er mogen geen andere ontsmettingsmiddelen worden gebruikt) en met gebruikmaking van een aseptische techniek de rubberen stop en het gebied daaromheen van de injectieflacon die Xiapex bevat en de injectieflacon die het verdunningsmiddel voor reconstitutie bevat schoon.
- c) Gebruik uitsluitend het meegeleverde verdunningsmiddel voor reconstitutie; het verdunningsmiddel bevat calcium dat nodig is voor de werking van Xiapex.
- d) Gebruik een injectiespuit van 1 ml met een schaalverdeling van 0,01 ml en een naald met een diameter van 27 gauge en een lengte van 12-13 mm (niet meegeleverd), en zuig het juiste volume van het **meegeleverde verdunningsmiddel** op:
  - **0,39 ml oplosmiddel voor de plaque van de penis bij de ziekte van Peyronie**
- e) Injecteer het verdunningsmiddel langzaam langs de zijkanten van de injectieflacon met het gevriesdroogde poeder van Xiapex. Keer de injectieflacon niet om en schud de oplossing ook niet. Zwenk de oplossing langzaam, zodat alle gevriesdroogde poeder wordt opgenomen in de oplossing.
- f) De gereconstitueerde Xiapex-oplossing kan vóór toediening maximaal één uur bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) en maximaal 4 uur in de koelkast (2°C tot 8°C) worden bewaard. In de koelkast bewaarde gereconstitueerde Xiapex-oplossing moet gedurende ongeveer 15 minuten vóór gebruik weer op kamertemperatuur komen.
- g) Gooi de injectiespuit en naald die voor de reconstitutie zijn gebruikt en de injectieflacon van het verdunningsmiddel weg.

#### **2. Het te behandelen gebied bepalen**

- a) Bepaal vóór elke behandelingscyclus het te behandelen gebied als volgt:
  - Wek een erectie van de penis op.
  - Lokaliseer de plaque op het punt van maximale concaviteit (of focuspunt) in de buiging van de penis.
  - Markeer de locatie met een chirurgische markeerstift. Dit duidt het te behandelen gebied aan in de plaque waar Xiapex moet worden toegediend.

### 3. Injectieprocedure

- a) De gereconstitueerde Xiapex-oplossing moet helder zijn. Controleer de oplossing vóór toediening visueel op vreemde deeltjes en verkleuring. Als de oplossing deeltjes bevat, troebel is of verkleurd is, mag de gereconstitueerde oplossing niet worden geïnjecteerd.
- b) Breng een ontsmettingsmiddel aan op de plaats van injectie en laat de huid opdrogen.
- c) Indien nodig, dien dan een geschikt lokaal anestheticum toe.
- d) Gebruik een nieuwe hubless injectiespuit met een schaalverdeling van 0,01 ml en een permanent aangebrachte naald met een dikte van 27 gauge en een lengte van 12 of 13 mm (niet meegeleverd), en trek een volume van 0,25 ml **gereconstitueerde oplossing (met 0,58 mg Xiapex)** op.
- e) De penis moet slap zijn voordat Xiapex wordt geïnjecteerd. Plaats de punt van de naald op de zijkant van de te behandelen plaque en uitgelijnd met het punt van maximale concaviteit. Richt de naald zo dat deze de plaque vanaf de zijkant aanprijkt, NIET naar beneden gericht of loodrecht op de corpora cavernosum.
- f) Breng de naald transversaal (verder) in, door de breedte van de plaque in de richting van de tegenoverliggende zijkant van de plaque, zonder dat hij helemaal door de plaque heen gaat. De juiste positie van de naald wordt getest en bevestigd door voorzichtig weerstand te voelen bij het minimaal indrukken van de plunjer van de injectiespuit.
- g) Start de injectie met de punt van de naald in de plaque en handhaaf een gelijkmatige druk om het geneesmiddel langzaam in de plaque te injecteren. Trek de naald langzaam terug, zodat de volledige dosis binnen de plaque over de route van de naald wordt afgegeven. Voor plaques die slechts een paar millimeter breed zijn, is het mogelijk dat de afstand bij het terugtrekken van de injectiespuit zeer minimaal is. De bedoeling is altijd om de volledige dosis helemaal binnen de plaque af te geven.
- h) Wanneer de naald volledig is teruggetrokken, oefen dan zachtjes druk uit op de injectieplaats. Breng, zo nodig, een verband aan.
- i) Gooi het ongebruikte deel van de gereconstitueerde oplossing en van het verdunningsmiddel na elke injectie weg. Injectieflacons met ongebruikte gereconstitueerde oplossing of verdunningsmiddel mogen niet worden bewaard, samengevoegd of gebruikt.
- j) De tweede injectie van elke behandelingscyclus moet ongeveer 2 tot 3 mm van de eerste injectie vandaan worden toegediend.

### 4. Modelleringsprocedure van de penis

Modelleringsprocedure van de penis helpt de kromstand te verlichten en de penisschacht recht te maken. Bij een controlebezoek 1 tot 3 dagen na de tweede injectie van elke behandelingscyclus moet een modelleringsprocedure van de penis (zoals hieronder beschreven) worden uitgevoerd op de slappe penis, om de plaque die door Xiapex is verstoord, te strekken en uit te rekken:

- Indien nodig, dien dan een geschikt lokaal anestheticum toe.
- Doe handschoenen aan en neem de plaque of het verharde gedeelte van de slappe penis ongeveer 1 cm proximaal en distaal van de injectieplaats vast. Vermijd rechtstreekse druk op de injectieplaats.
- Gebruik de beoogde plaque als steunpunt en gebruik beide handen om stevige, gelijkmatige druk uit te oefenen om de plaque uit te rekken en te strekken. De bedoeling is om geleidelijk buiging in tegengestelde richting van de kromming van de penis bij de patiënt tot stand te brengen, waarbij de strekking plaatsvindt totdat matige weerstand wordt ondervonden. Houd de druk 30 seconden aan en laat dan los.



- Herhaal de modelleringstechniek van de penis na een rustperiode van 30 seconden, tot in totaal 3 pogingen van elk 30 seconden voor modellering hebben plaatsgevonden.

Vervolgens moet de patiënt instructies krijgen voor de modelleringsactiviteiten van de penis die hij thuis elke dag zelf moet uitvoeren in de 6 weken durende periode nadat bij elke behandelingscyclus modellering van de plaque van de penis door de arts heeft plaatsgevonden, in overeenstemming met de gedetailleerde instructies die in de bijsluiter worden gegeven.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langdurig geregistreerd

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor collagenase *clostridium histolyticum*, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In de beoordeling van de gegevens die zijn gepresenteerd in de PSUR voor Xiapex, die de periode van 28 februari 2018 tot 27 februari 2019 bestrijkt, is vastgesteld dat er sprake is van casusverslagen van de periode na het in de handel brengen en in de literatuur waarin melding wordt gemaakt van een necrotische vinger en/of amputatie van de vinger en van vingerfracturen bij patiënten met contractuur van Dupuytren die werden behandeld met collagenase *clostridium histolyticum*. Gezien de aannemelijkheid van het mechanisme van collagenase *clostridium histolyticum* en de daarop volgende manipulatieprocedure bij patiënten met contractuur van Dupuytren, is het PRAC van mening dat de productinformatie van Xiapex moet worden bijgewerkt waarbij er een waarschuwing wordt opgenomen met betrekking tot een necrotische vinger die in sommige gevallen kan leiden tot vingeramputatie en er een waarschuwing met betrekking tot een vingerfractuur wordt ingevoegd in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken. Een verminderde perifere circulatie kan één van de factoren zijn die bijdraagt aan een necrotische vinger. Bij patiënten met een verhoogd risico op fracturen, bijvoorbeeld patiënten met osteopenie/osteoporose, dient extra voorzichtigheid te worden betracht tijdens de manipulatieprocedure. Rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Productkenmerken wordt herzien waarbij de bijwerkingen “necrotische vinger” en “vingerfractuur” toegevoegd dienen te worden met een frequentie “niet bekend”. De bijsluiters worden dienovereenkomstig aangepast.

Daarnaast, op basis van de beoordeling van de post-marketing casusverslagen van penisfractuur bij patiënten met de ziekte van Peyronie, is het PRAC van mening dat de productinformatie van Xiapex dient te worden herzien en er aan rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken en rubriek 2 van de bijsluiters een nieuwe formulering dient te worden toegevoegd waarin de minimale tijdsduur tussen de injectie en de hervatting van de seksuele activiteit wordt verlengd tot ten minste 4 weken en wordt aangegeven dat men voorzichtig dient te zijn wanneer de seksuele activiteit wordt hervat.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor collagenase *clostridium histolyticum* is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen die collagenase *clostridium histolyticum* bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.